

SYNTHESE

Author Version

Géraldine Parnaud,.

Denis E. Corpet

Colorectal cancer : controversial role of meat consumption**Cancer colorectal : le rôle controversé de la consommation de viande**

Université de Toulouse, Aliments & Cancer
INRA ENVT, 23 Capelles, 31076 Toulouse, France.
Texte remis le 12 février 1997,
accepté après révision le 9 juin 1997.
Tirés à part: D.E. Corpet

Summary : Diet is supposed to influence the colorectal cancer etiology, but the precise causative factors are yet unknown. International ecological studies show a strong correlation between meat consumption and the colorectal cancer incidence. Most case-control studies (22 of 29) show an increased risk to develop a colorectal cancer for those eating higher amounts of meat. In contrast, only 2 out of the 5 best prospective cohort studies have shown this positive association for red meat. Two studies out of 4 show an association with processed meat. Consumption of white meat or of fish is not associated with a high risk, and might even reduce the occurrence of colorectal cancer. Several plausible hypotheses concerning the link between meat and colon carcinogenesis have been suggested. They involve saturated fat, protein, iron, heterocyclic amines produced by cooking, and N-nitroso compounds. High fat diets may promote cancer because they have a high caloric content, or because they lead to increased levels of bile acids in the colonic lumen. Six experimental studies are published on the effect of meat, or meat fractions, on the colon tumor incidence in rodents initiated with chemical carcinogens. Data from these studies do not support the belief that red meat (beef) has a specific effect on intestinal carcinogenesis. Instead, diets containing beef meat (cooked or raw) decrease carcinogenesis when compared to control diets containing similar amounts of fat and protein of vegetal origin. However, high fat or high protein diets often increase carcinogenesis when compared to low fat or low protein diets. Thus, one cannot state, nor exclude, that meat promotes colorectal cancer. **Keywords:** meat, colorectal cancer, etiology, epidemiology, nutrition.

Résumé : L'alimentation est considérée comme un facteur déterminant du développement du cancer colorectal. Les études internationales d'épidémiologie descriptive montrent une forte corrélation entre la mortalité due au cancer du côlon et la consommation de viande. La grande majorité des études rétrospectives cas-témoin (22 sur 29) montre un risque plus important de développer un cancer du côlon chez ceux qui consomment le plus de viande. Mais seulement quelques études prospectives de cohorte confirment cette association pour la viande rouge (2 sur 5) ou pour les viandes « traitées » (2 sur 4). La consommation de viande blanche (volailles) ou de poisson n'aurait pas d'effet, ou serait plutôt protectrice d'après les études de cohorte. Plusieurs hypothèses ont été proposées sur les mécanismes cellulaires et moléculaires expliquant cet éventuel effet promoteur de certaines viandes. Ces hypothèses impliquent les graisses saturées, les protéines, le fer hémique, les amines hétérocycliques produites lors de la cuisson et les N-nitrosamines. Les graisses agiraient en raison de leur densité énergétique ou via les acides biliaires dont elles favorisent la sécrétion. Les études métaboliques sur des volontaires humains ont permis d'éclaircir certaines de ces hypothèses. L'effet de la viande a été peu étudié expérimentalement. Dans quelques études, des rongeurs ont reçu un régime contenant de la viande, ainsi que des injections de cancérigène chimique pour initier des tumeurs intestinales. Les résultats de ces études expérimentales ne confortent pas du tout l'hypothèse d'un effet promoteur spécifique de la viande bovine. Au contraire, à teneur égale en graisses et en protéines, la viande bovine (crue ou cuite) diminue plutôt la cancérogenèse. Cependant, les régimes les plus riches en graisses et/ou en protéines, qu'elles soient animales ou végétales, augmentent souvent la cancérogenèse, mais pas toujours. Au total, ces études ne permettent pas d'affirmer, mais pas non plus d'écarter, l'implication des viandes dans l'étiologie des cancers du côlon. **Mots-clés :** viande, cancer colorectal, étiologie, épidémiologie, nutrition.

La viande et les graisses saturées sont des constituants majeurs de l'alimentation dans les pays industrialisés. Les consommateurs de ces pays reçoivent, en moyenne, deux fois plus de protéines animales et de lipides qu'il n'est besoin. Cette forte consommation est coûteuse, mais elle est liée à des comportements sociaux et à des préférences hédoniques profondément ancrés. Elle est déjà mise en cause dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires. Nous proposons ici une revue des travaux épidémiologiques et expérimentaux sur le lien entre la consommation de viande et les cancers colorectaux.

Les cancers colorectaux sont, chez les non-fumeurs, les tumeurs mortelles les plus fréquentes dans les pays occidentaux, avec approximativement autant de cas chez les hommes que chez les femmes [1]. Ils sont donc une cause majeure de mortalité dans ces pays avec environ 16 000 décès par an en France et 4 fois plus aux États-Unis. L'incidence du cancer du côlon est environ 20 fois plus grande dans certains pays que dans d'autres [2]. Les taux les plus élevés sont observés dans les pays riches comme ceux d'Amérique du Nord, d'Europe et l'Australie où l'incidence est de 25 à 35 pour 1 000 habitants [3]. Au contraire, ce cancer est rare en Amérique du Sud, en Asie et surtout en Afrique. De plus, les études de populations émigrant d'une zone à faible incidence vers une zone à forte incidence révèlent, qu'avec le temps l'incidence chez les migrants devient comparable à celle du pays hôte. Enfin, l'incidence du cancer du côlon augmente au Japon et en Italie depuis 30 ans, alors que leurs habitants adoptent un mode de vie proche de celui des Nord Américains. Cette variabilité d'incidence, dans le temps et dans l'espace, suggère que le mode de vie et donc des facteurs environnementaux interviennent dans l'étiologie du cancer du côlon [4]. Les facteurs spécifiques en cause ne sont cependant pas encore connus.

Des mutations spécifiques impliquant des oncogènes et des gènes supresseurs de tumeurs sont associées à la cancérogenèse colique. Celle-ci consiste en une progression depuis l'épithélium normal jusqu'aux adénocarcinomes, en passant par des étapes d'hyperplasie, de foyers de cryptes aberrantes et de polypes adénomateux [5]. L'alimentation pourrait jouer un rôle important dans l'incidence des cancers colorectaux en modulant la fréquence à laquelle ces mutations se produisent, le taux de leur expression et la vitesse d'expansion des cellules mutées. La forte incidence du cancer du côlon et le succès limité de la thérapie soulignent la nécessité de mieux comprendre les conditions qui augmentent la cancérogenèse. On veut prévenir les cancers colorectaux car, à l'heure actuelle, on ne peut en guérir environ que la moitié, et ce avec de grandes souffrances pour les malades et des coûts sociaux importants.

Dès les premières expériences d'oncologie, en 1914, Rous avait observé que la nourriture pouvait modifier la croissance de tumeurs chez les animaux de laboratoire. Depuis, de nombreux travaux ont été réalisés afin d'examiner les relations entre nutrition et cancérogenèse. Curieusement, malgré la convergence des données de l'épidémiologie, les relations entre la consommation de viande et les cancers ont peu retenu l'attention (si l'on excepte les lipides, largement étudiés). Ainsi, dans l'ouvrage récent Alimentation et cancer [6],

l'effet de la viande est cité dans le chapitre sur le cancer du côlon et du rectum, mais n'est abordé qu'incidemment dans les chapitres sur les lipides et sur le fer. C'est pourquoi, dans cet article, nous allons passer en revue les études épidémiologiques et expérimentales traitant des relations entre la consommation de différentes viandes et les cancers colorectaux.

Études épidémiologiques

Études écologiques de corrélation

Les études internationales d'épidémiologie descriptive montrent que la mortalité par cancer colorectal est plus importante dans les pays où l'alimentation comporte le plus de graisses et de viandes. La viande de bœuf, riche en lipides saturés, réunit ces deux facteurs de risque. Armstrong et Doll [7] ont constaté une très forte corrélation entre la consommation de viande (et de graisses) et le cancer du côlon. Les coefficients de corrélation entre les taux d'incidence et de mortalité du cancer du côlon et la consommation de viande étaient respectivement de 0,87 et 0,85. Les incidences maximales étaient constatées en Nouvelle-Zélande, aux États-Unis et au Canada, pays dans lesquels la consommation de viande était très importante [7]. Nous avons tenté d'actualiser ces données anciennes, en n'incluant que les pays de la Communauté européenne pour lesquels nous disposions de sources fiables [3, 8]. Même dans ce petit groupe de pays relativement homogènes, nous trouvons des corrélations très significatives entre la consommation totale de viandes et l'incidence des cancers colorectaux (tableau I). Ce lien vient surtout de la consommation de porc (incluant les charcuteries) qui est la plus corrélée avec les cancers (figure 1). Au contraire, les consommations de volailles et de mouton sont corrélées négativement avec les cancers (tableau I). Ces corrélations ne traduisent peut-être que l'effet du niveau de vie ou de la latitude, et non celui des viandes. Ainsi, les études écologiques ne peuvent que fournir des hypothèses sur la relation de cause à effet entre un régime alimentaire et une maladie. Ces hypothèses doivent être vérifiées par d'autres études, analytiques et expérimentales.

Tableau I
Corrélations internationales entre la consommation de différents types de viande et l'incidence des cancers colorectaux dans les 12 pays de la Communauté européenne

Type de viande	Consommation moyenne (kg/habitant)	Corrélation (valeur de p) Hommes ^a	Femmes
Porc	40,0	+ 0,68 (0,015)	+ 0,76 (0,004)
Bœuf + veau	21,9	+ 0,28 (0,36)	+ 0,22 (0,48)
Volaille	18,5	- 0,34 (0,27)	- 0,46 (0,13)
Mouton, chèvre	4,2	- 0,76 (0,006)	- 0,76 (0,004)
Total	93,4	+ 0,59 (0,04)	+ 0,57 (0,05)

^a Les données d'incidence sont des estimations séparées pour les hommes et les femmes (données IARC pour 1990 [3]), mais les consommations brutes sont estimées par habitant [8]. On sait qu'il y a des différences de consommation entre hommes et femmes, un écart entre les consommations nettes et brutes, et un décalage dans le temps entre l'ingestion d'un aliment promoteur et la détection des tumeurs. Ces écarts étant très difficiles à estimer, nous avons préféré utiliser directement les données disponibles.

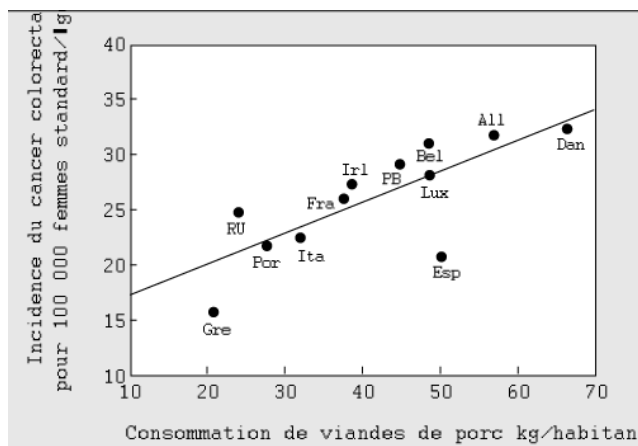


Figure 1. Correlation between porc intake per capita and colon cancer incidence in women (1990 incidence data, IARC, adjusted on age ; meat intake data, Eurostat 1991 [8]). Corrélation entre la consommation de porc par habitant dans les pays d'Europe et l'incidence du cancer du côlon chez la femme, ajustée sur l'âge (données d'incidence IARC estimées pour 1990 [3] ; données de consommation Eurostat pour 1991 [8]). De gauche à droite : Grèce, Royaume-Uni, Portugal, Italie, France, Irlande, Pays-Bas, Belgique (et Luxembourg), Espagne, Allemagne, Danemark.

Présentation des études d'épidémiologie analytique

Deux grands types d'études analytiques ont montré des liens entre aliments et cancérogenèse : les études prospectives et rétrospectives. Les études prospectives de suivi de cohorte consistent à estimer l'alimentation d'un grand nombre de sujets, suivis pendant plusieurs années, puis à identifier ceux d'entre eux qui sont atteints d'un cancer. Ces études prospectives, qui permettent d'éviter de nombreux biais, sont très chères et très longues. Elles sont souvent limitées par l'imprécision des données alimentaires et par le petit nombre de cas de cancers diagnostiqués en fin d'études. Dans les études rétrospectives cas-témoins, on interroge les patients atteints d'un cancer (les cas) sur leurs habitudes alimentaires avant l'apparition des symptômes, et on pose les mêmes questions à des témoins exempts de la maladie. Ces études rétrospectives, plus rapides et moins chères que les études prospectives, sont sujettes à beaucoup plus de biais. Ainsi, par exemple, les réponses des cas sont souvent influencées par leur maladie. Dans ces études analytiques, les régimes alimentaires sont en général estimés avec des questionnaires semi-quantitatifs sur la fréquence de consommation de certains groupes d'aliments. Les questionnaires peuvent être autogérés (courrier) ou remplis par un diététicien (entretien ou téléphone).

Nous allons passer en revue ici les études prospectives et rétrospectives publiées, dans lesquelles la consommation de viande a été prise en compte. Depuis les années 70, environ 40 études analytiques sur la relation entre les consommations de viande(s), de graisses et/ou de protéines, et les cancers ou les polypes du côlon et/ou du rectum ont été publiées (tableaux II et III). Les deux tiers de ces études montrent une association positive entre le risque de cancer et une consommation importante de viande.

* Études prospectives de cohorte

Quatre études de cohorte, sur les 9 recensées dans cet article, supportent l'hypothèse qu'une consommation

élevée d'au moins un type de viande augmente l'incidence du cancer du côlon (tableau II). Les études distinguent en général les viandes dites « rouges », d'origine bovine, ovine et porcine, des viandes dites « traitées » (en anglais, processed) telles que charcuteries et salaisons. Le poulet, avec ou sans sa peau, est parfois considéré à part.

Les 2 études américaines de Willett et al. [9] et de Giovannucci et al. [10], l'une sur une cohorte d'infirmières et l'autre sur une cohorte des professionnels de santé, montrent cette association indépendamment de l'apport énergétique. De plus, chez les infirmières américaines, la consommation de graisses d'origine animale est également un facteur de risque (le risque relatif (RR) = 1,89), et ce, contrairement aux hommes (RR = 0,87). Cependant, l'association positive observée avec les graisses est limitée à certains types de lipides : les acides gras saturés et mono-insaturés. Au contraire, la consommation de poulet ou de poisson est associée à une diminution du risque de cancer. La différence de composition en acides gras entre le bœuf (rapport des acides gras polyinsaturés sur les acides gras saturés de 0,1) et le poulet (rapport de 0,7) pourrait, en partie, expliquer les effets opposés de ces 2 types de viandes.

Dans une troisième étude, hollandaise, les consommations de viande fraîche (poulet inclus), de graisses ou de protéines animales ne sont pas associées à une augmentation du risque de cancer du côlon parmi les 121 000 personnes suivies [11]. Cependant, cette étude ayant été réalisée sur une période courte (3,3 ans), les changements d'habitudes alimentaires causés par une hospitalisation peuvent intervenir. Enfin, la cohorte étudiée était peut-être trop homogène dans sa consommation de viande pour permettre la mise en évidence d'une différence significative entre les groupes extrêmes. À l'opposé, la consommation de viandes « traitées » (salaisons, saucisses, etc.) apparaît être constamment et positivement associée au risque de cancer du côlon.

La quatrième étude, réalisée en Norvège, rapporte aussi qu'une augmentation de la fréquence de consommation de viandes « traitées » est associée à une augmentation de risque de cancer colorectal [11].

Trois études prospectives sur 9 ne montrent pas d'effet de la viande.

Dans une première étude réalisée aux États-Unis parmi les adventistes du septième jour, la consommation de viande n'est pas associée au risque de cancer du côlon [13]. Cependant, dans cette étude, les viandes rouges et blanches n'ont pas été différenciées dans les questionnaires. L'absence d'association entre viande et cancer est peut-être due à l'addition d'un effet protecteur des volailles [9], et à l'effet promoteur des viandes de porc ou de bœuf. De plus, les adventistes ne mangent peut-être pas assez de viande pour produire une augmentation mesurable du risque de cancer. Les données alimentaires proviennent d'un questionnaire de fréquence autogéré, ce qui diminue souvent la précision des données.

Dans une deuxième étude, réalisée aux États-Unis, ni la consommation de viande rouge, ni la consommation de graisses ne sont associées au cancer du côlon. Mais ces résultats doivent être interprétés prudemment [14]. En effet, la mesure de la consommation de graisses est moins précise que dans les autres études : le questionnaire utilisé ne comprend que 60 % des sources de

Table

II

Tableau II
Études prospectives de cohortes sur la consommation de viande ou de graisses et le cancer du côlon

Auteur (année) [référence]	Nombre de sujets (âges)	Durée (ans)	Type ^a de viande	Résultats RR	IC 95 %	Risque ^b lié à viande « rouge »	« traitée »
Bjelke (1980) [12]	40 000	8	viandes « traitées »	2,48			(+)
Hirayama (1981) [16]	265 118 (> 40 ans)	13	toutes viandes	0,36	0,22-0,59	(-)	
Stemmermann <i>et al.</i> (1984) [17]	7 074 H (45-68 ans)	15	graisses saturées	0,44	0,23-0,83		
Phillips et Snowdown (1985) [13]	9 157 ASJ H 16 336 ASJ F (40-85 ans)	21	toutes viandes (dont poulet)	1,5 0,7	0,7-3,3 0,3-1,4	(o)	
Willett <i>et al.</i> (1990) [9]	88 751 F (34-59 ans)	6	viandes « rouges » viandes « traitées » poulet	2,49 1,86 0,47	1,24-5,03 1,16-2,98 0,27-0,82	+	+
Thun <i>et al.</i> (1992) [14]	337 505 H 426 838 F (moyenne 57 ans)	6	toutes viandes	1,21 1,05		o	
Goldbohm <i>et al.</i> (1994) [11]	120 852 (55-69 ans)	3,3	viandes fraîches viandes « traitées »	0,84 1,72	0,51-1,37 1,03-2,87	o	+
Giovannucci <i>et al.</i> (1994) [10]	47 949 H (40-75 ans)	6	viandes « rouges » poulet viandes « traitées »	3,57 0,82 1,16	1,58-8,06 0,54-1,24 0,44-3,04	+	o
Bostick <i>et al.</i> (1994) [15]	35 215 F (55-69 ans)	5	viandes « rouges » viandes « traitées »	1,21 1,51	0,75-1,96 0,72-3,17	o	o

H : hommes ; F : femmes ; ASJ : adventistes du septième jour ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

^a Les viandes dites « traitées » concernent les charcuteries et salaisons (processed meat). Les viandes dites « rouges » concernent les viandes fraîches d'animaux de boucherie : bovins, ovins, porcins.

^b +, -, o : la viande « rouge » ou « traitée » est associée à un risque significativement augmenté +, diminué -, ou nul o, de cancer intestinal. Entre parenthèses, (+), (-), (o), résultats des études de moins bonne qualité méthodologique. Si l'on n'en tient pas compte, 2 études sur 5 sont positives pour la viande rouge, et 2 sur 4 pour les viandes

lipides du régime américain et de plus la consommation est mesurée en termes de nombre de jours par semaine au lieu de la quantité ; cela pourrait expliquer ces résultats [14].

La troisième étude, de grande qualité méthodologique, a été menée sur 35 215 femmes ménopausées, dans l'Iowa [15]. Bien que le risque relatif obtenu dans cette étude soit supérieur à 1 (RR = 1,21), il n'est pas significatif (p = 0,69). Donc, une nouvelle fois, l'association entre la consommation de viande et le risque de cancer n'est pas démontrée dans une étude conduite très soigneusement [15].

Enfin, en opposition aux autres études, la consommation de viande grasse était associée à une diminution du risque de cancer colorectal, d'après les résultats du suivi d'une très grande cohorte au Japon [16]. Les données alimentaires de cette étude étaient extrêmement limitées, le questionnaire ne comprenant que 3 groupes d'aliments.

Une dernière étude prospective, réalisée à Hawaii dans la population d'origine japonaise, montre aussi une association négative entre cancer du côlon et consommation de graisses saturées. Les résultats sont les mêmes que la consommation de graisses soit estimée en g/jour ou en pourcentage de l'apport calorique [17]. La différence de méthodologie par rapport aux autres études est que les informations sur la consommation de graisses ont été obtenues lors d'une interview rappelant ce qui a été mangé au cours des 24 h précédentes. Les deux études démontrant une association entre une faible incidence de cancer et une forte consommation de viande ou de graisses

saturées concernent des Japonais. Une des explications serait que la consommation moyenne de viande était très faible au Japon et/ou qu'elle y était associée à des facteurs protecteurs (alimentation diversifiée).

La disparité des résultats entre ces études de cohorte peut être attribuée à plusieurs causes : premièrement, la validité du questionnaire alimentaire est insuffisante dans certaines études ; c'est le cas de l'étude de Hirayama [16] au Japon. Deuxièmement, les moyennes d'âge des populations étudiées varient d'une étude à l'autre. Il semblerait, d'après les données, que les associations soient plus fortes dans une population jeune, ce qui pourrait expliquer les résultats positifs des études de Willett *et al.* [9] et de Giovannucci *et al.* [10]. Troisièmement, la méthode de préparation des aliments peut être différente d'un pays à l'autre. Gerhardsson de Verdier *et al.* [18] ont observé que le risque de cancer dépend du stade de cuisson de la viande. La dernière des causes, mais non la moindre, est la variabilité entre les populations des taux de consommation d'autres aliments, comme les légumes ou les fruits qui peuvent modifier les effets de la consommation de viande [19]. Cette dernière cause pourrait, en partie, expliquer les associations négatives observées dans les études réalisées au Japon. En résumé, les divergences entre les études de cohorte pourraient venir de différences de méthodologie.

Les études prospectives ne permettent pas de conclure fermement que la consommation de viande augmente le risque de cancer du côlon.

Table

III

Tableau III
Études rétrospectives cas-témoins sur la consommation de viandes ou de graisses et le cancer du côlon

Auteur (année) [Référence]	Localisation	Nombres de cas /contrôles	Questionnaire alimentaire	Risque ^a	OR
Haenszel <i>et al.</i> (1973) [20]	Hawaii	179/357	QFA-I 100	+	2,5
Phillips (1975) [7]	Californie	41/123	QFA-I 45	+ ^b	2,3
Graham <i>et al.</i> (1978) [35]	USA	256/793	QFA-I 45	o	
Dales <i>et al.</i> (1979) [60]	USA	77/215		(+)	
Haenszel <i>et al.</i> (1980) [34]	Japonais d'Hawaii	588/1 176	QFA-I 100	o	
Miller <i>et al.</i> (1983) [22]	Canada	348/1 077	QFA-I	+ ^c	1,8
Manousos <i>et al.</i> (1983) [61]	Grèce	100/100	QFA-I 80	+	
Macquart-Moulin <i>et al.</i> (1986) [33]	France	399/399	QFA-I 158	o	
Potter et McMichael (1986) [23]	Australie	419/732		+ ^b	3
Vlajinac <i>et al.</i> (1987) [62]	Europe de l'Est	81/162	QFA-I 109	+	
Kune <i>et al.</i> (1987) [24]	Australie	715/727	QFA-I 330	+/-	
Tuyens <i>et al.</i> (1987) [36]	Belgique	453/2 851	QFA-I 200	o ^e	
Young et Wolf (1988) [63]	USA	253/618		+ ^a	2
La Vecchia <i>et al.</i> (1988) [64]	Italie	339/778		+ ^g	2,1
Peters <i>et al.</i> (1989) [65]	USA	147/147	QFA-I	(+) ^b	
Lee <i>et al.</i> (1989) [19]	Chine	132/425	QFA-I 116	+ ^f	1,8
Benito <i>et al.</i> (1990) [29]	Espagne	286/498	QFA-I 99	+	2,9
Gerhardsson de Verdier <i>et al.</i> (1990) [26]	Suède	559/505	QFA-A 55	+ ^e	2,2
Whittemore <i>et al.</i> (1990) [28]	USA/Chine	466/2 388	QFA-I 84	+ ^o	1,5
Hu <i>et al.</i> (1991) [38]	Chine	111/111	QFA-I 18	-	
Iscovich <i>et al.</i> (1992) [37]	Argentine	110/220	QFA-I 140	o ^b	
Bidoli <i>et al.</i> (1992) [66]	Italie	123/699	QFA-I	+	
Zhang (1992) [30]	Chine	250/500		+	
Steinmetz et Potter (1993) [25]	Australie	220/438	QFA-I 141	+ ^b	1,5
Neugut <i>et al.</i> (1993) [67]	USA	286/480	QFA-I	+ ^d	1,9 ^f
Kono <i>et al.</i> (1993) [68]	Japon	187/1 557	QFA-A	+	2,4 ^f
McCann <i>et al.</i> (1994) [32]	USA	428/428	QFA-I	+	6,8
Kapman <i>et al.</i> (1995) [31]	Pays-Bas	232/259	QFA-I	+ ^b	2,4

^a Type de viande non précisé, sauf notes h à h ci-dessous : + : risque accru ; - : risque diminué ; o : pas d'association ; (+) : risque accru, mais non ou peu significatif ; +/- : risque accru pour le bœuf et diminué pour le porc.

^b Risque pour viande rouge.

^c Risque pour graisses saturées, ou o pour graisses totales.

^d Risque accru pour un rapport (viande rouge)/(poulet + poisson).

^e Risque accru pour les viandes « traitées ».

^f Risque accru pour un rapport de consommation viande/légumes élevé.

^g Risque accru pour un rapport bœuf/vœuf.

^h Risque accru pour protéines totales.

ⁱ Étude de la survenue de polypes colorectaux, et non l'incidence des cancers.

OR : risque relatif (odds ratio).

QFA : questionnaire de fréquence alimentaire administré par interview (QFA-I) ou autogéré (QFA-A), et nombre d'items du questionnaire.

* Études cas-témoins

La grande majorité des études rétrospectives cas-témoins montre un lien entre la consommation de viande et l'incidence des cancers ou la survenue de polypes colorectaux (tableau III). Sur 29 études cas-témoins, 22 démontrent un lien positif et significatif entre les cancers ou les polypes colorectaux et la consommation de viande rouge ou de graisses. Par exemple, Haenszel *et al.* [20] ont observé à Hawaii un risque de cancer 2,5 fois plus élevé chez les gros consommateurs de bœuf (> 11 fois/mois) par rapport à ceux qui en mangent peu (< 8 fois/mois). L'étude de Toronto, en 1980, rapporte une augmentation quasi identique du risque pour les personnes se trouvant dans le tertile élevé en consommation de graisses saturées et de protéines comparées à celles du plus faible tertile [21]. De même, en 1983, une seconde étude réalisée au Canada a démontré comme précédemment que le principal facteur de risque était la consommation de graisses saturées [22]. Potter et McMichael [23] à Adélaïde ont trouvé un

triplement du risque chez les femmes consommant le plus de protéines (quintiles supérieur contre inférieur). À Melbourne, l'étude de Kune *et al.* [24] révèle que la consommation de bœuf est un facteur de risque uniquement chez les hommes, alors que la consommation de graisses est un facteur de risque pour les deux sexes. Également en Australie, Steinmetz et Potter [25] observent une association positive mais non significative entre la consommation de viande et le risque de cancer. Dans cette étude, le plus grand risque de cancer est associé à la consommation d'œufs. L'étude de Gerhardsson de Verdier *et al.* [26], effectuée à Stockholm révèle que la consommation élevée de graisses et de protéines entraîne des risques relatifs de 2,4 et de 2,2 respectivement. En 1991, les résultats d'une étude réalisée par le même auteur suggèrent qu'en plus d'une consommation fréquente de viande, le mode de cuisson de celle-ci est important dans l'étiologie des cancers colorectaux [18]. Le taux de cancer du côlon enregistré dans une population au régime lacto-ovo-végétarien (adventistes du septième jour) est plus

faible (50 à 70 %) que le taux de cancer de la population générale. L'étude cas-témoins réalisée dans cette population montre que la consommation antérieure de viande entraîne un risque relatif de cancer du côlon de 2,8 [27]. L'étude de Whittemore et al. [28], grande enquête conduite simultanément dans deux populations ethniquement identiques mais sur deux continents, est particulièrement révélatrice. En effet, elle démontre que le régime alimentaire occidental augmente le risque de cancer et supporte l'hypothèse que les aliments gras, spécifiquement les lipides saturés, contribuent au développement de cette maladie [28]. En Espagne, la consommation fréquente de viande fraîche est liée à un triplement du risque de développer un cancer du côlon [29]. En Chine, un quotient élevé de consommation de viande par rapport à la consommation de légumes est corrélé au développement du cancer [19]. Toujours en Chine, une tendance à l'augmentation des risques relatifs du cancer du côlon a été observée pour une consommation élevée de viande [30]. Les études récentes rapportent aussi une association positive et significative. Aux Pays-Bas, la consommation de viande rouge fraîche est liée au risque de cancer chez les femmes (risque multiplié par 2,4) [31] et un risque similaire est trouvé chez des hommes américains [32]. De nombreuses autres études rétrospectives ont observé cette association viande, graisses et cancer du côlon. Celles-ci sont récapitulées dans le tableau III.

Seules 6 études sur 29 ne montrent pas d'effet significatif de la consommation de viande sur la promotion du cancer : les études de Macquart-Moulin et al. [33] en France, de Haenszel et al. [34] au Japon, de Graham et al. [35] aux USA, les deux études de Tuyns et al. [36] en Belgique et celle d'Iscovich et al. [37] en Argentine. Dans celle-ci, une augmentation de la consommation de viande rouge n'augmente pas le risque relatif du cancer colique. Cependant, la consommation de poulet y est associée avec une diminution significative du risque de cancer [37].

L'étude de Hu et al. [38] en Chine est la seule étude cas-témoins à rapporter une association inverse, c'est-à-dire un effet apparemment protecteur de la consommation de viande contre le développement du cancer. Il s'agit, comme dans l'étude prospective japonaise d'Hirayama, citée précédemment, d'une population consommant très peu de viande.

L'interprétation des études rétrospectives est limitée par les difficultés à évaluer précisément les régimes alimentaires passés. Il n'est pas facile de faire la part des graisses, de l'apport énergétique et des protéines que l'on retrouve systématiquement dans les viandes, et qui donc varient de concert. Enfin, la composition des viandes peut varier par le taux de graisses mais aussi dans le type d'acide gras [39], par la présence de produits résultant de l'action de la chaleur lors de la cuisson [18], de conservateurs (sel, nitrite) et par le taux de fer par exemple. Les divergences des résultats pourraient s'expliquer par la différence des questionnaires de fréquence de consommation des aliments. En effet, ces questionnaires varient considérablement dans le détail entre un minimum de 20-30 aliments jusqu'à 200-300 aliments (tableau III). Le nombre des cas de cancer étudiés varie entre quelques dizaines et plusieurs centaines de sujets selon les études, qui ont donc des poids très différents. Enfin, la majorité des études incriminant la consommation de graisses ou de viande comme facteur de

risque du cancer colique provient d'Amérique du Nord ou d'Australie. Le rôle de ces aliments semble moins net en Europe. Il est possible que les causes du cancer ne soient pas exactement les mêmes entre ces régions à risque élevé. Il se pourrait que la composition des viandes y soit différente, en raison des modes d'élevage. Par exemple, comparés aux bovins nourris de céréales, les bovins à l'herbage ont une viande souvent moins grasse, avec un peu moins d'acides gras polyinsaturés en n-6, mais beaucoup plus d'acides gras polyinsaturés en n-3 qui inhibent la cancérogenèse expérimentale (l'herbe est riche en acide linoléique) [39].

Malgré leurs limitations, ces études rétrospectives prises dans leur ensemble suggèrent fortement qu'un régime riche en viande, en graisses et en protéines (très corrélées) favorise les cancers colorectaux.

Hypothèses sur les mécanismes expliquant un effet promoteur des viandes

De nombreuses hypothèses ont été proposées sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'action des aliments sur la muqueuse colique. Ainsi, plusieurs composés de la viande ont été proposés comme agents étiologiques dans le développement du cancer colorectal : les graisses ou leurs acides gras, les protéines, le fer, les amines hétérocycliques et les nitrosamines.

Graisses

Les graisses des viandes, ou leurs acides gras, semblent jouer un rôle promoteur dans les cancers colorectaux. La première hypothèse pour expliquer ce rôle s'appuie sur le fait que les graisses sont la source alimentaire la plus concentrée en énergie. L'excès d'énergie serait promoteur de nombre de cancers en favorisant la prolifération des cellules tumorales via des nutriments ou des hormones systémiques [5].

Une autre hypothèse suppose que les graisses agissent via les acides biliaires. L'ingestion de graisses déclenche la sécrétion d'acides biliaires dans l'intestin, permettant l'émulsion et l'absorption des lipides. Les acides biliaires sont métabolisés en acides biliaires secondaires par une enzyme de la flore colique, la 7 alpha - déhydroxylase. Ces acides biliaires sont cytotoxiques, de même que les acides gras libres. Ils induisent une prolifération compensatrice des cellules épithéliales de la muqueuse colique, via le système de la protéine kinase C. Or la prolifération épithéliale est un aspect important de la promotion des tumeurs. L'effet semble dépendre du type d'acide gras, saturé ou non, et de la place de la double liaison pour les polyinsaturés. Ainsi, selon les études épidémiologiques de Jain et al. [21], les acides gras saturés, composés majeurs des graisses des viandes, seraient un facteur de risque spécifique du cancer colique. L'action promotrice des lipides saturés pourrait venir du fait qu'ils sont moins bien absorbés que les acides gras insaturés par la muqueuse de l'intestin grêle. La concentration lumenale en acides gras à longue chaîne serait augmentée dans le côlon et favoriserait la prolifération cellulaire. D'après les expériences réalisées chez le rat, les acides gras mono-insaturés seraient sans effet sur la cancérogenèse. Les acides gras polyinsaturés de

la série n-6 seraient promoteurs, et ceux de la série n-3 inhiberaient au contraire la croissance des tumeurs [6].

Les lipides alimentaires pourraient aussi stimuler directement la prolifération cellulaire, via le diacylglycérol, relargué dans le côlon par l'hydrolyse des triglycérides par les bactéries intestinales. La composition en acides gras du diacylglycérol varie avec le régime lipidique. Il est possible que le type de diacylglycérol ait une influence sur l'activation de la protéine kinase C et donc sur la prolifération cellulaire [40]. Cependant, cette hypothèse d'un rôle promoteur des graisses sur la cancérogenèse colique n'a pas été confirmée dans deux études d'intervention chez des volontaires (voir ci-dessous).

Protéines

Les viandes contiennent essentiellement des graisses et des protéines. Ces dernières peuvent, lorsqu'elles sont incomplètement digérées dans l'intestin grêle, augmenter le taux d'azote qui arrive dans la lumière du côlon. Les molécules azotées (principalement les acides aminés) y sont métabolisées en ammoniacque par la flore colique. L'ammoniacque peut être soit réabsorbée et convertie en urée dans le foie, soit utilisée dans la synthèse protéique bactérienne, soit retenue dans le contenu colique. Une concentration élevée en ammoniacque est toxique pour les cellules de la muqueuse colique, causant des altérations dans la synthèse de l'ADN, une interruption des métabolismes intermédiaires et une augmentation du renouvellement des cellules du côlon. Tous ces dommages cellulaires prédisposent à la croissance néoplasique. Les protéines peuvent être aussi transformées en métabolites potentiellement toxiques tels que les amines, les phénols et les indoles [5, 41]. Nous avons cependant montré chez le rat qu'une multiplication par 10 à 100 des concentrations intestinales de ces métabolites n'était pas promotrice de la croissance des microadénomes du côlon [42]. Enfin, l'absorption des protéines influencerait, également et indépendamment des lipides, la sécrétion des acides biliaires et leur transformation en acides secondaires, avec les conséquences promotrices évoquées plus haut.

Fer

La viande rouge est l'aliment qui apporte le plus de fer à l'organisme, sous une forme très assimilable (fer hémique). Ce minéral est peut-être promoteur du cancer colique, comme le laisse supposer l'association épidémiologique entre les réserves de fer et le risque de cancer [6]. En effet, le fer libre intervient dans la réaction de Fenton qui provoque la formation de radicaux hydroxylés, notamment le radical OH \cdot . Ce radical, très instable et très réactif, provoque, entre autres, la peroxydation des lipides. Donc une forte consommation de viande rouge entraînerait une augmentation de la concentration en fer du contenu digestif, ce qui augmenterait le risque de cancer via la génération de radicaux hydroxylés. Cependant, le fer apporté par la viande de bœuf dans le régime de rongeurs n'est pas promoteur des tumeurs coliques induites chimiquement [43].

Nitrosamines

Les nitrosamines sont des cancérigènes chimiques puissants qui peuvent être formés dans certains aliments ou boissons [6]. Les régimes riches en protéines, particulièrement en viande rouge, augmenteraient la synthèse de nitrosamines endogènes, entraînant une forte augmentation du taux des composés N-nitrosés dans les selles [1]. Cette formation endogène de composés N-nitrosés (détaillée ci-dessous) s'effectuerait lorsque le contenu colique est riche en amines et amides provenant, essentiellement, de la décarboxylation bactérienne des acides aminés. Ces composés sont cancérigènes par leur pouvoir alkylant [40]. Les nitrosamines peuvent aussi avoir pour origine les nitrates présents dans la nourriture et transformés en nitrites puis en nitrosamines par la flore des aliments ou celle du côlon. Les aliments riches en nitrates ou nitrites sont certains produits carnés traités tels que les charcuteries et les salaisons, mais surtout certains légumes comme les épinards ou les jeunes carottes. Les premiers, d'origine animale, sont facteurs de risque dans certaines études épidémiologiques, mais les seconds apparaissent plutôt protecteurs.

Amines hétérocycliques

La cuisson des aliments génère de nombreux produits néoformés, « inconnus » pour les systèmes biologiques [6]. Des amines hétérocycliques, mutagènes et cancérigènes, sont formées pendant la cuisson de la viande. Le type d'appareil, le temps et la température de cuisson, et la composition en graisses et en créatine de l'aliment affectent le taux et le type d'amines hétérocycliques formées [40]. Ces amines hétérocycliques nécessitent une activation métabolique pour exercer leur effet mutagène : il y aurait une N-oxydation suivie d'une N-glucuronidation dans le foie. Les conjugués sont transportés dans le côlon, où ils sont déconjugués par les beta -glucuronidase bactériennes, et réabsorbés. Dans la muqueuse, les dérivés résultant de cette déconjugaison peuvent être acétylés en N-acétoxyarylamines, lesquelles peuvent donner des substances se liant à l'ADN [2]. D'autres substances, encore non identifiées, résultent de la cuisson des protéines et sont des promoteurs très puissants des tumeurs intestinales [44].

Manque de facteurs protecteurs végétaux dans les régimes carnés

Enfin, la viande rouge n'a peut-être aucun effet néfaste sur le côlon, mais serait un facteur de risque uniquement parce qu'elle remplace dans l'alimentation des aliments protecteurs contre le cancer du côlon. Les régimes riches en viande sont souvent relativement pauvres en végétaux, et apportent donc peu de facteurs protecteurs au consommateur : fibres et microconstituants [6].

Les régimes fortement carnés contiennent donc beaucoup de graisses et peu de fibres. L'hypothèse que les fibres sont protectrices et que les graisses sont promotrices est admise par un grand nombre de gens. Or deux essais d'intervention ont été récemment réalisés en aveugle, avec un régime riche en fibres et pauvre en lipides, chez des volontaires tirés au sort [45, 46]. Globalement, les régimes supposés protecteurs (pauvres en lipides et riches en son

de blé) n'ont pas réduit significativement la récurrence des polypes chez les volontaires. Les hommes soumis au régime maigre et riche en fibres ont même eu, dans une des études, plus de polypes que les témoins [45]. L'hypothèse « fibres et graisses » n'est donc pas aussi robuste qu'on le pense.

Les végétaux contiennent des fibres, mais aussi une grande variété de composés sans valeur nutritionnelle, qui réduisent de façon importante la cancérogenèse expérimentale dans de nombreux modèles animaux. Ceux qui ont été les plus étudiés quant à leurs mécanismes d'action sont les glucosinolates des crucifères, les composés soufrés de l'ail et de l'oignon, et les flavonoïdes (polyphénols) [6].

Études expérimentales

Les hypothèses émises sur l'effet d'aliments ou de molécules sur la cancérogenèse peuvent être testées chez l'animal. On utilise des rongeurs chez lesquels des tumeurs intestinales sont initiées avec un cancérigène chimique, par exemple la diméthylhydrazine (DMH) ou l'un de ses métabolites, l'azoxyméthane (AOM). On étudie chez ces rongeurs - initiés - la modulation de croissance des tumeurs par le régime alimentaire [44]. De façon étonnante, alors que la viande apparaît comme l'un des principaux facteurs de risque dans les études épidémiologiques, très peu d'études lui ont été consacrées chez l'animal. Nous présentons ici les six expériences où l'effet de la viande a été testé chez l'animal [47-52], ainsi que cinq études parmi beaucoup d'autres sur l'effet des graisses chez les rongeurs. Plus récemment, des équipes ont étudié directement chez des volontaires l'effet de changements alimentaires sur des paramètres mesurables de façon non invasive, mais liés de façon hypothétique à la cancérogenèse. Nous présenterons aussi trois études de l'effet de la viande chez des volontaires humains.

Études de cancérogenèse chez l'animal

Dans les études expérimentales rapportées ci-dessous, des rongeurs ont reçu des régimes contenant des protéines de viande, des graisses de viande ou de la viande complète (protéines et graisses). Pour les graisses, les auteurs ont distingué l'effet du régime sur l'initiation des tumeurs de son effet sur la promotion des tumeurs. Au contraire, dans les études portant sur les protéines ou sur les viandes complètes, les animaux ont reçu des injections multiples de cancérigène chimique alors qu'ils avaient déjà commencé à recevoir les régimes expérimentaux. On ne peut donc distinguer, dans les résultats de ces études, les effets de la viande sur l'initiation des tumeurs de l'effet de la viande sur la promotion. Cependant l'administration des régimes expérimentaux a été continuée longtemps après la dernière injection de cancérigène (70 à 250 jours). Nous parlerons donc ici, pour simplifier, d'effet promoteur de ces régimes, même s'ils n'ont pas été uniquement administrés après l'initiation des tumeurs.

* Effet des protéines

Un régime riche en caséine (15 ou 22,5 % comparé à 7,5 %) augmente la cancérogenèse chez des rats Sprague-Dawley, initiés pendant le régime expérimental par 24

injections de DMH [41]. La même équipe n'a pas confirmé cet effet des protéines sur la croissance des tumeurs chez des rats initiés par l'AOM avant l'administration de régimes contenant 9, 18 ou 36 % de caséine [53]. Cette étude montre cependant que le taux de caséine du régime donné pendant l'initiation augmente l'incidence des polypes adénomateux (incidences de 13, 19 et 26 % pour 9, 18 et 36 % de caséine, $p = 0,02$) [53]. Au total, les régimes les plus riches en protéine (caséine) favorisent plutôt la cancérogenèse.

Clinton et al. [48] ont étudié l'effet de la nature des protéines sur la promotion du cancer du côlon, chez des rats initiés par 18 injections de DMH pendant le régime expérimental. Ils ont comparé l'incidence des adénocarcinomes chez des rats ayant un régime contenant 20 % de protéines de viande de bœuf (crue et fortement grillée) à celle obtenue chez les rats mangeant 20 % de protéines de soja (tableau IV). L'incidence des tumeurs du côlon était la même dans les différents groupes de rats (bœuf 43 % ; soja 39 % ; $p = 0,96$). Dans cette étude, les protéines de bœuf n'ont pas un effet différent de celui des protéines végétales (soja).

McIntosh et al. [49] ont examiné l'effet de la source de protéines sur l'incidence des tumeurs coliques chez des rats initiés pendant le régime expérimental. Quatre sources de protéines ont été incorporées à 20 % dans les régimes : caséine, petit-lait, viande de kangourou (chauffée à 40 °C) et soja (tableau IV). L'incidence des tumeurs chez les rats consommant les protéines du petit-lait (incidence de 30 %) ou de la caséine (45 %) semblait plus faible que celle observée dans le groupe consommant de la viande (55 %) ou du soja (60 %, $p = 0,15$ non significatif). Le nombre de tumeurs par groupe (burden) variait dans le même sens, les différences étant significatives (petit-lait et caséine : 5 tumeurs ; viande : 10 ; soja : 20 ; $p < 0,02$). L'effet des protéines de la viande serait donc intermédiaire entre celui des protéines du lait et celui des protéines du soja. Cependant, le régime à base de soja, déjà riche en fibres, ne comportait pas de cellulose. Or, les fibres de soja n'ont pas le pouvoir protecteur de la cellulose ou du son de blé, et pourrait même augmenter la cancérogenèse. L'effet promoteur du soja vient donc peut-être de ses fibres.

Au total, les protéines de viande favorisent peut-être la cancérogenèse par rapport aux protéines du lait, mais pas par rapport aux protéines de soja.

* Effet des graisses

De très nombreuses expériences ont été publiées sur l'effet de la quantité de graisses du régime et de la composition en acides gras des aliments sur la cancérogenèse du côlon [6]. En résumé, de nombreuses études (mais pas toutes) montrent un effet promoteur des régimes riches en graisse de bœuf (suif). Le suif contient principalement les acides gras saturés palmitique (25 %) et stéarique (14 %), et l'acide oléique mono-insaturé (42 %). Nous citons ci-dessous quelques-unes de ces expériences.

Les premiers, Bull et al. [54] ont étudié la promotion tumorale par des régimes riches en graisse bovine. Huit groupes de rats (race non précisée) ont reçu, après les injections d'azoxyméthane (AOM), un régime avec 30 % de graisse pendant 1 à 21 semaines. Les rats de deux autres groupes ont reçu le même régime gras avant

Table

IV

Tableau IV Effet de la viande rouge sur la cancérogenèse des rongeurs*						
Auteur (année) [référence]	Nombre de rats/groupe (race ^a)	Durée (semaines)	Régime	Incidence des tumeurs (%)	Rapport des incidences viande/témoin	Valeur p
Reddy <i>et al.</i> (1976) [52]	28 (F344)	30	60 % bœuf	57		
			40 % protéine ^a de soja	54	1,1 ^d	0,79*
			25 % bœuf ^f	35	1,6	0,18
			20 % protéine de soja ^f	35	1,6	0,18
Clinton <i>et al.</i> (1979) [48]	30 (SD)	32	20 % bœuf	43		
			20 % soja	39	1,1	0,96
Nutter <i>et al.</i> (1983) [50]	100 (souris)	48	11 % protéine de bœuf	17		
			11 % protéine de lait	61	0,3	< 0,05
Alink <i>et al.</i> (1993) [47]	43 (Wistar)	36	25 % viandes pour rongeur ^g	81		
				54	1,5	< 0,05
McIntosh <i>et al.</i> (1995) [49]	20 (SD)	24	20 % protéine de viande ^h	55		
			20 % protéine de soja	60	0,9	0,77
			20 % caséine	45	1,2	0,77
			20 % petit-lait	30	1,8	0,14
Pence <i>et al.</i> (1995) [51]	35 (SD)	27	50 % bœuf	28		
			17 % caséine	64	0,4	< 0,05

* Le cancérogène a toujours été injecté pendant la durée des régimes expérimentaux.

^a F344 : rats Fischer ; SD : rats Sprague-Dawley.

^b Teneur en protéine (% poids du régime).

^c Effet promoteur de la viande si > 1, et protecteur si < 1.

^d Si p < 0,05, le test est considéré comme significatif ; si p > 0,05, non significatif.

^e Le régime témoin contient plus de lipides et de protéines que le régime oméga.

^f Le régime témoin contient plus de lipides et moins de fibres que le régime oméga.

^g Viande rouge de langouste.

ou pendant les injections d'AOM, afin de savoir à quelle étape agissent les lipides (initiation ou promotion). Ces groupes ont été comparés à des témoins nourris d'un régime maigre (5% de graisses). Les rats recevant le régime gras après les injections d'AOM ont eu deux fois plus de tumeurs que les rats nourris avec le régime maigre (9-10 contre 5 tumeurs par rat, p<0,005). Les rats recevant le régime gras avant ou pendant les injections d'AOM n'ont pas eu plus de tumeurs que les témoins (4,5 et 6 contre 5, non significatif). Cette étude montre donc l'effet promoteur de la graisse de bœuf, spécifique de l'étape postinitiation [54].

Les études de Reddy *et al.* [52] sur des rats Fischer 344 montrent toutes une plus grande incidence de tumeurs avec un régime riche en graisse de bœuf (20 %) qu'avec un régime maigre (5 %). Par exemple, dans une de ses études, l'incidence de tumeurs coliques était de 27 % chez les rats consommant 5 % de graisse, mais de 60 % chez les rats consommant 20 % de graisse de bœuf.

D'autres études ne retrouvent pas cet effet promoteur des régimes gras.

L'équipe de Nauss *et al.* [55] trouve de façon répétée qu'un régime contenant 20 % de graisse de bœuf n'est pas promoteur des tumeurs coliques chez des rats Sprague-Dawley. Par exemple, dans une expérience typique de Nauss, les rats soumis à un régime maigre (5 %) avaient autant d'adénocarcinomes que des rats nourris avec un régime riche en graisse de bœuf (24 %) (incidences de 77 et 68 %).

Clinton *et al.* [53] n'ont pas non plus mis en évidence un effet promoteur des régimes gras comparés à des régimes maigres (5, 11 et 25 % d'huile de maïs) chez des rats Sprague-Dawley initiés par l'AOM.

Chez la souris, Nutter *et al.* [50] n'ont pas non plus démontré un effet promoteur des graisses (incidence 21 % avec 30 % de lipides, contre 17 % avec 5 % de lipides, non significatif).

Ces différences d'effet s'expliquent probablement par les différences entre les races de rat étudiées. Zhao *et al.* [56] ont montré, dans une méta-analyse de 14 expériences, une relation significative entre la consommation de lipides saturés et la cancérogenèse du côlon chez les rats Fischer 344, mais non chez les rats Sprague-Dawley. On ignore hélas quelle race de rat est le meilleur modèle de l'homme.

L'hypothèse majeure permettant d'expliquer l'effet promoteur des graisses fait intervenir l'augmentation de la sécrétion des acides biliaires (voir plus haut). Gallaher et Chen [57] ont examiné l'effet d'un régime riche en graisse de bœuf (20 %) sur l'excrétion des acides biliaires par des rats (croisés de Sprague-Dawley). Contrairement à l'hypothèse de départ, la concentration en acides biliaires a été très significativement réduite dans le caecum, le côlon et les fèces des rats au régime gras (8 µmol/g fèces, contre 25 µmol/g chez les témoins au régime maigre, p < 0,001). De façon étonnante, la consommation d'un régime riche en graisse de bœuf diminue les acides biliaires fécaux. L'hypothèse de départ est donc nettement infirmée par cette étude [57].

* Effet de la viande de bœuf

L'effet d'un régime riche en viande de bœuf crue (60 % du régime) a été étudié chez des rats F344 initiés par 20 injections de DMH pendant le régime [52]. Un groupe témoin recevait un régime contenant autant de protéines (40 % soja) et de lipides (25 % huile de maïs) que celui

des rats carnivores. Deux autres groupes ont reçu des régimes moins riches en protéines (20 %) et en lipides (6 %), soit apportés par de la viande soit d'origine végétale (tableau IV). Les rats consommant le plus de graisses et de protéines, qu'elles soient d'origine animale ou végétale, ont eu plus de tumeurs que ceux consommant moins de lipides et de protéines (incidences de 54-57 % contre 35 % chez les témoins). Les rats au régime riche en viande de bœuf ont eu autant de tumeurs que les témoins dont le régime contenait autant de lipides et de protéines d'origine végétale (incidences de 57 et 54 %) [52]. Cette étude montre que des taux de protéines et/ou de graisses élevés sont promoteurs des tumeurs du côlon, mais que la source de protéines et de graisses n'a pas d'influence. La viande de bœuf n'a pas un effet promoteur spécifique.

Nutter et al. [50] ont étudié l'effet de la viande de bœuf crue (47 % du régime) comparé à celui du lait en poudre sur la cancérogenèse induite par 11 injections de DMH chez des souris BALB/c pendant les régimes. Nutter et al. [50] ont fait varier la proportion de lipides des régimes mais n'ont pas démontré d'effet promoteur des graisses. Le résultat le plus frappant est l'effet de la source de protéines (tableau IV). En effet, les souris consommant du bœuf ont eu beaucoup moins de tumeurs que les souris nourries avec du lait, quelles que soient les proportions de protéines et de graisses du régime. Ainsi, par exemple, avec les régimes à 11 % de protéines et 5 % de graisses, l'incidence des tumeurs des souris consommant de la viande était de 17 % contre 61 % chez les souris consommant du lait ($p < 0,05$) [50]. Comparée au lait, la viande semble protéger les souris contre la cancérogenèse colique.

Pence et al. [51] ont étudié l'effet de la viande de bœuf cuite à la poêle sur la cancérogenèse colique chez des rats Sprague-Dawley, initiée pendant leur régime par 10 injections de DMH. Ils ont comparé les effets de régimes contenant 50 à 60 % de bœuf à ceux des régimes contenant 17 à 21 % de caséine (tableau IV). Ils ont également fait varier la proportion (5 ou 20 %) et la nature des lipides (de l'huile de maïs ou de la graisse de bœuf) des régimes. De façon étonnante, cette étude montre une incidence de tumeurs plus faible chez les rats nourris au bœuf que chez ceux qui recevaient de la caséine (incidences de 64 et 28 % respectivement, $p < 0,05$ en régime maigre). Le nombre de tumeurs était également diminué chez les rats nourris au bœuf par rapport aux rats nourris de caséine (0,5 tumeur par rat, $p = 0,001$). Les lipides du régime n'ont pas augmenté le nombre de cancers, mais celui des adénomes du côlon chez les rats atteints (0,2 tumeur par rat au régime maigre contre 0,4 au régime gras, $p = 0,04$) [51]. Au total, l'origine des lipides ne semble pas influencer la cancérogenèse, et les régimes très gras semblent légèrement promoteurs. Cette étude démontre que, comparée à la caséine, la viande de bœuf favorise moins la cancérogenèse colique, surtout en régime maigre. L'étude de Pence et al. [51] comporte cependant deux biais dans la composition des régimes. D'une part, les régimes riches en viande contiennent 17 à 21 % d'eau, ce qui diminue leur densité calorifique. D'autre part, les régimes à base de caséine contiennent une quantité importante de saccharose (37-58 %), contrairement aux régimes à base de viande de bœuf (4-20 % de sucre) [51]. Or, le sucre pourrait être un facteur de promotion des tumeurs intestinales [5, 36]. L'effet apparemment protecteur de la viande dans l'étude

de Pence pourrait être en fait dû à un effet promoteur du sucre.

** Effet d'un mélange de viandes dans un régime «humain»*

Alink et al. [47] ont étudié les effets d'une alimentation « humaine » chez des rats Wistar initiés par 10 injections de DMH pendant les régimes. Ils voulaient tester l'effet promoteur de la cuisson des viandes, et l'effet protecteur des légumes et des fruits. Leurs résultats apportent cependant des données sur l'effet de la viande. Le régime « humain » de base contenait un mélange de viandes crues ou cuites (25 %), avec du pain et d'autres composants. Cinq régimes différents ont été testés pendant 36 semaines chez 216 rats : un régime pour rongeur sans viande, seul (A) ou additionné de 20 % de légumes et de fruits (B) ; un régime « humain » dont les composants étaient crus (C) ou cuits (D), et un régime « humain » cuit additionné de légumes et de fruits (E). L'ensemble des rats recevant le régime « humain » avec de la viande (groupes C, D, E) ont eu plus d'adénocarcinomes que l'ensemble des rats recevant les régimes pour rongeur (groupes A et B, incidences de 81 % contre 54 %, $p < 0,05$). Cet effet ne se voyait pas en comparant seulement les deux groupes témoins « rongeur » et « humain » (même incidence dans les groupes A et C). L'addition de fruits et de légumes au régime pour rongeur a diminué l'incidence des adénomes du côlon (19 % contre 68 %, $p < 0,01$). Inversement, légumes et fruits ajoutés au régime « humain » ont augmenté l'incidence des adénocarcinomes (100 % contre 72 %, $p < 0,05$). Enfin la cuisson des aliments n'a pas changé l'incidence des tumeurs (groupes C et D identiques). Cette étude, très lourde et bien conduite, montre donc un petit effet promoteur des régimes « humains » contenant des viandes. Ces régimes contenaient aussi plus de graisses (41 contre 22 %), moins de protéines (13 contre 26 %) et de fibres (5 contre 11 %) que les régimes pour rongeur. Les résultats ne sont donc pas très probants quant à l'effet des viandes, cuites ou crues. Il est de plus possible que, comme le suggère l'épidémiologie, les viandes blanche et rouge qui étaient associées dans le régime « humain » aient des effets opposés sur la cancérogenèse.

Études de métabolisme chez des volontaires humains

Des études expérimentales ont également été réalisées chez des volontaires humains, pour tenter de faire le lien entre le métabolisme des aliments et le risque de cancer du côlon. Nous présentons ici trois études du métabolisme azoté chez des volontaires.

Cummings et al. [58] ont étudié l'effet de la viande (de nature non précisée) sur l'excrétion de métabolites bactériens potentiellement promoteurs chez 4 volontaires pendant des périodes de 1 semaine. Ils ont démontré que l'augmentation des protéines du régime (de 63 à 136 g/jour) élevait de façon significative l'excrétion urinaire des phénols volatils (de 74 à 108 mg/jour) et la concentration d'ammoniaque fécale (de 15 à 30 mM).

Silvester et Cummings [59] ont testé l'hypothèse que la viande serait moins bien digérée que d'autres protéines dans l'intestin grêle. Un régime riche en viande conduirait à un transfert important de protéines au côlon, où elles seraient métabolisées en produits cancérogènes.

Des volontaires iléostomisés ont reçu un régime alimentaire de base auquel a été ajouté 3 plats protéiques : 76 g de fromage, 81 g ou 146 g de bœuf. Pour le bœuf, la digestibilité iléale de l'azote est exactement la même quelle que soit la quantité ingérée (94 %). La digestibilité iléale de l'azote du fromage est semblable à celle du bœuf (96 %). On ne peut donc pas expliquer l'association entre la consommation de viande rouge et le risque de cancer du côlon par une faible digestibilité de la viande dans l'intestin grêle.

Bingham et al. [1] ont étudié l'effet de la consommation de viande rouge sur la production endogène de composés N-nitrosés, agents alkylants dont font partie les N-nitrosamines cancérigènes. Huit volontaires ont reçu soit un régime riche en viande d'animaux de boucherie (600 g/jour de bœuf, porc et agneau), soit un régime témoin pauvre en viande (60 g/jour), soit un régime à base de viande blanche (600 g/jour de poulet et de poisson, 2 volontaires seulement). La concentration fécale des N-nitrosés était 3 fois plus forte chez les volontaires recevant 600 g de viande rouge que chez les témoins (113 contre 40 $\mu\text{g}/\text{jour}$, $p = 0,024$). Le régime riche en viande rouge a aussi augmenté la concentration en ammoniacque des selles, avec une augmentation de 2,7 à 6,5 mM. Le régime riche en viande blanche n'a pas eu d'effet sur la concentration en N-nitrosés (56 contre $68 \pm 10 \mu\text{g}/\text{jour}$, non significatif). Donc, une consommation importante de viande rouge, mais non de viande blanche, augmente le taux de composés N-nitrosés des fèces. Cette différence entre viandes rouge et blanche est peut-être liée à leurs teneurs en fer (voir plus haut). Enfin, cette différence entre types de viande concorde avec les résultats des études épidémiologiques [9], ce qui rend l'hypothèse des composés N-nitrosés prometteuse.

Conclusion

Un rapport entre la consommation de viande et l'étiologie des cancers colorectaux est fortement suggéré par leur corrélation au niveau international (figure 1) et par la grande majorité des études cas-témoins positives (22 sur 29, tableau II). Rien ne permet cependant d'affirmer un lien de cause à effet. Les études de cohorte, beaucoup plus fiables, donnent des résultats moins homogènes. En effet, sur 8 études, dont 5 de grande qualité méthodologique, 2 seulement montrent un effet promoteur des viandes rouges. Deux études sur 4 montrent un effet des viandes « traitées » (tableau III). De plus, 3 de ces 4 résultats positifs sont dus à une même équipe [10, 9]. L'épidémiologie suggère donc, sans permettre de l'affirmer, l'implication des viandes dans l'étiologie du cancer du côlon.

Les résultats des études expérimentales ne confortent pas l'hypothèse d'un effet spécifique des viandes. Les expérimentations animales n'ont montré aucun effet promoteur spécifique de la viande de bœuf sur la cancérogenèse colique. Au contraire, à teneur égale en graisses et en protéines, les régimes contenant de la viande bovine (cuite ou crue) diminuent la cancérogenèse par rapport à la caséine [51], au lait [50] ou au soja [49]. D'autres expériences ne montrent pas de différence entre viande et soja [48, 52]. Cependant, les régimes très riches en graisses et/ou en protéines (animales ou végétales) augmentent généralement la cancérogenèse [41, 47, 51-

53] sans que ce soit toujours le cas [48, 51, 53, 55, 56]. Chez l'homme, les interventions à grande échelle ne montrent pas non plus d'effet protecteur des régimes maigres [45, 46]. Une viande bovine grasse ajoutée à un régime peut donc sembler promotrice si le régime témoin n'est pas ajusté [52], mais protectrice dans le cas contraire [51].

Certaines hypothèses sur les mécanismes en cause se clarifient.

- Les protéines de la viande rouge ne sont pas moins digestes que les autres protéines [59]. Cependant, une consommation importante de viande augmente l'excrétion de métabolites bactériens azotés [58], dont l'effet sur les tumeurs du côlon n'est pas prouvé [42].

- Les régimes riches en graisse de bœuf n'augmentent pas, au moins chez le rat, l'excrétion fécale d'acides biliaires secondaires [57].

- La consommation importante de viande rouge contrairement à celle de viande blanche augmente la formation endogène de composés N-nitrosés [1].

La première mise en cause des viandes dans le risque de cancer du côlon date de 1975 [7]. Plus de 20 ans après, malgré l'énergie et l'argent investis pour étudier ce problème, on ne sait toujours pas si la viande est vraiment en cause : les études épidémiologiques donnent des réponses disparates et les expérimentations animales sont plutôt négatives. La disparité des résultats épidémiologiques pourrait venir du fait que les viandes sont multiples. Il faudra donc séparer les différents types de viandes dans les enquêtes épidémiologiques : viande bovine, volailles, porc frais, charcuteries, etc. Chez les rongeurs, les études expérimentales ne montrent absolument aucun effet spécifique de la viande de bœuf. Les hypothétiques effets promoteurs des viandes « traitées », ou protecteurs des viandes de volailles mériteraient aussi d'être explorés chez l'animal. Mais le modèle animal de la cancérogenèse est-il extrapolable à l'homme ? Toute découverte importante chez l'animal devra donc être validée chez l'homme [45, 46] lors d'une étude d'intervention qui sera difficile à réaliser : peut-on déterminer par le sort ceux qui devraient devenir végétariens ? Enfin, si un effet spécifique d'une viande était démontré, il faudrait en expliquer le mécanisme biologique. En effet, il se pourrait qu'un facteur promoteur ne soit pas présent en concentration identique dans des viandes venant d'animaux nourris différemment (voir ci-dessus). L'enjeu de ces recherches est triple : (1) économique, pour éviter de ruiner les élevages qui survivent déjà péniblement, mais sont constitutifs de notre terroir ; (2) scientifique, pour mieux comprendre la physiologie cellulaire des tissus normaux et tumoraux ; et (3) sanitaire, pour prévenir une des maladies les plus graves et les plus fréquentes de notre civilisation.

Remerciements

Géraldine Parnaud reçoit une bourse de thèse de la Ligue nationale contre le cancer, comité départemental du Gers (32). Le laboratoire est financé par la Direction générale de l'enseignement et de la recherche du ministère de l'Agriculture. Nous les remercions, ainsi que les Drs Sylviane Taché et Hubert Brugère qui ont relu cet article.

REFERENCES

1. Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JRA, et al. Does increased endogenous formation of n-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? *Carcinogenesis* 1996; 17: 515-23.
2. Potter JD. Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. *JAMA* 1992; 268: 1573-7.
3. Esteve J, Kricger A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and figures of cancer in the European Community. *Internat. Agency for Research on Cancer, IARC-CIRC, WHO-OMS*, 1993.
4. Giovannucci E, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994; 26: 443-52.
5. Bruce WR, Corpet DE. The colonic protein fermentation and insulin resistance hypotheses for colon cancer etiology: experimental tests using precursor lesions. *Eur J Cancer Prevent* 1996; 5S2: 41-7.
6. Riboli E, Declôtre F, Collet-Ribbing C. Alimentation et cancer. *Évaluation des données scientifiques*. Paris: Lavoisiers Tec & Doc, 1996; 534.
7. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-31.
8. Eurostat, Institut de statistiques de la Communauté européenne, Office des publications officielles de la Communauté européenne, Luxembourg, 1992.
9. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *New Engl J Med* 1990; 323: 1664-72.
10. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994; 54: 2390-7.
11. Goldbohm RA, Vandenbrandt PA, Vantveer P, et al. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 718-23.
12. Bjelke E. Epidemiology of colorectal cancer, with emphasis on diet. In: David W, Harrup KR, Stathopoulos G, eds. *Human cancer. Its characterization and treatment*. Congress series n° 484. Amsterdam: Excerpta Medica Int, 1980; 158-74.
13. Phillips RL, Snowdown DA. Dietary relationships with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 307-17.
14. Thun MJ, Calle EE, Namboodir MM, et al. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1491-500.
15. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 38-52.
16. Hirayama T. A large-scale cohort study on the relationship between diet and selected cancers of the digestive organs. In: Bruce WR, Correa P, Lipkin M, Tannenbaum SR, Wilkins TD, eds. *Gastrointestinal cancer, endogenous factors*. New York: Banbury Report 7 Cold Spring Harbor Laboratory, 1981; 409-29.
17. Stemmermann GN, Nomura AMY, Heilbrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 4633-7.
18. Gerhardsson de Verdier MG, Hagman U, Peters RK, Steineck G, Overvik E. Meat, cooking methods and colorectal cancer -- A case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1991; 49: 520-5.
19. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Colorectal cancer and diet in an Asian population: a case-control study among Singapore Chinese. *Int J Cancer* 1989; 43: 1007-16.
20. Haenszel W, Berg JW, Segi M, Kurihara M, Locke FB. Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51: 1765-79.
21. Jain M, Cook GM, Davis FG, Grace MG, Howe GR, Miller AB. A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1980; 26: 757-68.
22. Miller AB, Howe GR, Jain M, Craib KJP, Harrison L. Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1983; 32: 155-61.
23. Potter JD, McMichael AJ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 557-69.
24. Kune S, Kune GM, Watson F. Case-control study of dietary etiologic factors: the Melbourne colorectal cancer study. *Nutr Cancer* 1987; 9: 21-42.
25. Steinmetz KA, Potter JD. Food-group consumption and colon cancer in the Adelaide case-control study. 2. Meat, poultry, seafood, dairy foods and eggs. *Int J Cancer* 1993; 53: 720-7.
26. Gerhardsson de Verdier MG, Hagman U, Steineck G, Rieger A, Norell SE. Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study. *Int J Cancer* 1990; 46: 832-8.
27. Phillips RL. Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among seventh-day adventists. *Cancer Res* 1975; 35: 3513-22.
28. Whittemore AS, WU-Williams AH, Lee M, et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 915-26.
29. Benito E, Obrador A, Stiggelbout A, et al. A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors. *Int J Cancer* 1990; 45: 69-76.
30. Zhang C. A case control study of colorectal cancer in Beijing. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1992; 13: 321-4.
31. Kapman E, Verhoen D, Sloots L, Van't Veer P. Vegetable and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 225-34.
32. McCann SE, Randall E, Marshall JR, Graham S, Zielezny M, Freudenheim JL. Diet diversity and risk of colon cancer in western New York. *Nutr Cancer* 1994; 21: 133-41.
33. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, Charnay B, Berthezene P, Day N. Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. *Int J Cancer* 1986; 38: 183-91.
34. Haenszel W, Locke FB, Segi M. A case-control study of large bowel cancer in Japan. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 17-22.

35. Graham S, Dayal H, Swanson M, Mittelman A, Wilkinson G. Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 709-14.
36. Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are risk factor, fats are not: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1987; 10: 181-96; 1988: 11: 189-204.
37. Iscovich JM, L'Abbe KA, Castelleto R, et al. Colon cancer in Argentina. I. Risk from intake of dietary items. *Int J Cancer* 1992; 51: 851-7.
38. Hu JF, Liu YY, Zhao TZ, Liu SD, Wang QQ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 362-7.
39. Corpet DE, Gerber M. Alimentation méditerranéenne et santé. 1. Caractéristiques. Maladies cardio-vasculaires et autres affections. *Med Nutr* 1997 (sous presse).
40. Bingham S. Meat, starch and non-starch polysaccharides, are epidemiological and experimental findings consistent with acquired genetic alterations in sporadic colorectal cancer? *Cancer Lett* 1997; 114: 25-34.
41. Topping DC, Visek WJ. Nitrogen intake and tumorigenesis in rats injected with 1,2 dimethylhydrazine. *J Nutr* 1976; 106: 1583-90.
42. Corpet DE, Yin Y, Zhang XM, et al. Colonic protein fermentation and promotion of colon carcinogenesis by thermolysed casein. *Nutr Cancer* 1995; 23: 271-81.
43. Lai C, Dunn DM, Miller MF, Pence BC. Non-promoting effects of iron from beef in the rat colon carcinogenesis model. *Cancer Lett* 1997; 112: 87-91.
44. Corpet DE, Stamp D, Medline A, Minkin S, Archer MC, Bruce WR. Promotion of colonic microadenoma growth in mice and rats fed cooked sugar or cooked casein and fat. *Cancer Res* 1990; 50: 6955-8.
45. McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR, Jazmaji V, Toronto-Polyp-Prevention-Group. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 525-36.
46. Mac Lennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1760-6.
47. Alink GM, Kuiper HA, Hollanders VMH, Koeman JH. Effect of heat processing and of vegetables and fruit in human diets on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 1993; 14: 519-24.
48. Clinton SK, Destree RJ, Anderson DB, Truex CR, Imrey PB, Visek WJ. 1,2-dimethylhydrazine induced intestinal cancer in rats fed beef or soybean protein. *Nutr Reports Internat* 1979; 20: 335-42.
49. McIntosh GH, Regester GO, Leleu RK, Royle PJ, Smithers GW. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *J Nutr* 1995; 125: 809-16.
50. Nutter RL, Gridley DS, Kettering JD, Goude AG, Slater JM. BALB/c mice fed milk or beef protein: differences in response to 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 867-74.
51. Pence BC, Butler MJ, Dunn DM, Miller MF, Zhao C, Landers M. Non-promoting effects of lean beef in the rat colon carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1157-60.
52. Reddy BS, Narisawa T, Weisburger JH. Effect of a diet with high levels of protein and fat on colon carcinogenesis in F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57: 567-9.
53. Clinton SK, Imrey PB, Mangian HJ, Nandkumar S, Visek WJ. The combined effects of dietary fat, protein, and energy intake on azoxymethane-induced intestinal and renal carcinogenesis. *Cancer Res* 1992; 52: 857-65.
54. Bull AW, Soullier BK, Wilson PS, Tan Hayden M, Nigro ND. Promotion of azoxymethane-induced intestinal cancer by high-fat diet in rats. *Cancer Res* 1979; 39: 4956-9.
55. Nauss KM, Locniskar M, Newberne PM. Effect of alternations in the quality and quantity of dietary fat on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in rats. *Cancer Res* 1983; 43: 4083-90.
56. Zhao LP, Kushi LH, Klein RD, Prentice RL. Quantitative review of studies of dietary fat and rat colon carcinoma. *Nutr Cancer* 1991; 15: 169-77.
57. Gallaher DD, Chen CL. Beef tallow, but not corn bran or soybean polysaccharide, reduces large intestinal and fecal bile acid concentrations in rats. *Nutr Cancer* 1995; 23: 63-75.
58. Cummings JH, Hill MJ, Bone ES, Branch WJ, Jenkins DJA. The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2094-101.
59. Silvester KR, Cummings JH. Does digestibility of meat protein help explain large bowel cancer risk? *Nutr Cancer* 1995; 24: 279-88.
60. Dales LG, Friedman GD, Ury HK, et al. A case-control study of relationships of diet and other traits to colorectal cancer in American blacks. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 132-44.
61. Manousos O, Day NE, Trichopoulos D, Gerovassilis F, Tzonou A, Polychronopoulou A. Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1983; 32: 1-5.
62. Vlainjac H, Adanja B, Jarebinski M. Case-control study of the relationship of diet and colon cancer. *Arch Geschwulstforsch* 1987; 57: 493-8.
63. Young TB, Wolf DA. Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 1990; 42: 167-75.
64. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. A case-control study of diet and colorectal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1988; 41: 492-8.
65. Peters RK, Garabrant DH, Yu MC, Mack TM. A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res* 1989; 49: 5459-68.
66. Bidoli E, Franceschi S, Talamini R, Barra S, La Vecchia C. Food consumption and cancer of the colon and rectum in north eastern Italy. *Int J Cancer* 1992; 50: 223-9.
67. Neugut AI, Garbowski GC, Lee WC, Murray T, et al. Dietary risk factors for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 91-5.
68. Kono S, Imanishi K, Shinchi K, Yanai F. Relationship of diet to small and large adenomas of the sigmoid colon. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 13-9.