

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Actualisation des repères du PNNS : étude des relations entre consommation de groupes d'aliments et risque de maladies chroniques non transmissibles

Rapport d'expertise collective

Novembre 2016

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Actualisation des repères du PNNS : étude des relations entre consommation de groupes d'aliments et risque de maladies chroniques non transmissibles

Rapport d'expertise collective

Novembre 2016

Édition scientifique

Actualisation des repères du PNNS :

**Etude des relations entre consommation de groupes
d'aliments et risque de maladies chroniques non
transmissibles**

**Saisine « n°2012-SA-0103 – Révision des repères de
consommations alimentaires »**

**RAPPORT
d'expertise collective**

« CES Nutrition Humaine »

Novembre 2016

Mots clés :

Plan national nutrition santé, risque santé, maladie chronique non transmissible, épidémiologie, consommation alimentaire, typologie alimentaire, maladies cardiovasculaires, surcharge pondérale, diabète de type 2, cancer colorectal, cancer de la prostate, cancer du sein, ostéoporose, santé mentale

French National Nutrition and Health Program, health risks, noncommunicable diseases, epidemiology, food intake, dietary pattern, cardiovascular diseases, overweight, type 2 diabetes, colorectal cancer, prostate cancer, breast cancer, osteoporosis, mental health

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Chef de file

Mme Mariette GERBER – Médecin épidémiologiste, chercheur honoraire INSERM – Epidémiologie

Membres

Mme Marie-Joséphine AMIOT-CARLIN – DR – INRA « Nutrition, obésité et risque thrombotique » – Microconstituants végétaux, métabolisme du cholestérol

Mme Katia CASTETBON – Responsable d'unité, Institut de veille sanitaire – Epidémiologie, recommandations alimentaires

M. Anthony FARDET¹ – CR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne – Recherche et analyse bibliographique, nutrition préventive

Mme Monique FERRY-GRAND – Médecin nutritionniste, INSERM U557-Université – Personnes âgées

M. Lionel LAFAY – Chef de projet en épidémiologie, Institut national du cancer – Epidémiologie

Mme Monique ROMON – PU-PH, Université Lille 2 – Epidémiologie, santé publique

Ce travail se situe dans le cadre d'un travail global relatif à la mise à jour des repères de consommations alimentaires, présidé par M. Jean-Louis BRESSON.

¹ M. Fardet a participé au groupe de travail jusqu'à l'évolution de sa DPI en février 2015

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- Nutrition Humaine – mandature 2012-2015

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, syndrome métabolique

Membres

Mme Latifa ABDENNEBI-NAJAR – DR (Institut Polytechnique la Salle de Beauvais) – Spécialités : nutrition humaine, obésité

M. Jacques BELEGAUD – PU honoraire (Université Picardie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie BODINIER – CR (Inra Nantes) Spécialités : allergies alimentaires, physiologie intestinale et système immunitaire

M. Marc BONNEFOY – PU-PH (Université Claude-Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon) Spécialités : gériatrie, activité physique chez la personne âgée

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Sybil CHARRIERE – MCU-PH (Université Claude Bernard Lyon I - Hospices Civils de Lyon) Spécialité : endocrinologie

M. Gérard CROS – PU (Université Montpellier 1) – Spécialité : pharmacologie

M. Anthony FARDET – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. André MAZUR – DR (Inra Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : microconstituants végétaux, système cardiovasculaire

M. Gilles MITHIEUX – DR (Cnrs, unité Inserm 855 Lyon) – Spécialités : obésité, diabète, nutrition et cerveau, comportement alimentaire

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

M. Claude MOULIS – PU émérite (Université Paul-Sabatier de Toulouse) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Annie QUIGNARD-BOULANGE – DR émérite (Inserm, UMR 914 Inra/AgroParisTech)
Spécialité : métabolisme des lipides

Mme Ariane SULTAN – MCU-PH (CHU Montpellier, Hôpital Lapeyronie) – Spécialités :
endocrinologie, nutrition clinique

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie,
métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

La coordination scientifique du projet a été assurée par l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition, sous la direction de Mme Irène MARGARITIS – PU détachée (Université Nice Sophia-Antipolis).

Coordination et contribution scientifique

Mme Isabelle BORDES – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (jusqu'en octobre 2015)

Mme Esther KALONJI – Chef adjoint de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (jusqu'en janvier 2016)

Mme Anne MORISE – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition

Mme Perrine NADAUD – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (jusqu'en juin 2014)

Mme Sandrine WETZLER – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Anses

Mme Virginie SADE – Anses (à partir de mai 2015)

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations	11
Liste des tableaux	12
Liste des figures	12
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	13
1.1 Contexte.....	13
1.1.1 Contexte général de la saisine	13
1.1.2 Place de l'étude des relations entre consommation de groupes d'aliments et risque de maladies au sein de la saisine	13
1.2 Objectif du sous-groupe de travail.....	14
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	14
1.4 Modalités de traitement et organisation de l'expertise.....	14
1.4.1 Définition du périmètre bibliographique abordé par le sous-groupe de travail.....	15
1.4.1.1 Sélection des maladies à analyser	17
1.4.1.2 Sélection des groupes d'aliments.....	19
1.4.1.3 Autres critères (groupes de population, régions).....	20
1.4.2 Analyses bibliographiques	20
1.4.2.1 Typologie des articles retenus.....	21
1.4.2.2 Grille d'analyse et présentation lors des séances de discussion.....	21
1.4.3 Méthode d'établissement des conclusions	21
1.4.4 Description des cohortes étudiées.....	24
1.4.4.1 Cohorte Framingham	24
1.4.4.2 Cohortes Whitehall.....	24
1.4.4.3 Cohortes NHS (Nurses' Health Study)	25
1.4.4.4 Cohortes PHS (Physicians' Health Studies).....	25
1.4.4.5 Cohorte HPFS (Health Professional Follow up Study)	25
1.4.4.6 Cohortes JPHC (Japan Public Health Center).....	26
1.4.4.7 Cohorte WHI (Women Health Initiative)	26
1.4.4.8 Cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)	26
1.4.4.9 Cohorte NIH-AARP	27
1.4.4.10 Cohorte SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants)	27
1.4.4.11 Cohorte CHS (Cardiovascular Health Study)	27
1.4.4.12 Cohorte Doetinchem	27
1.4.4.13 Cohorte Tromsø	28
1.4.4.14 Cohorte SMC (Swedish Mammography Cohort)	28
1.4.4.15 Cohorte IWHS (Iowa Women's Health Study)	28
1.4.4.16 Cohorte Shanghai women's Health study	28
1.4.5 Description des typologies alimentaires	29
1.4.5.1 Typologies définies a priori.....	29
1.4.5.2 Typologies définies a posteriori.....	30
2 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de surpoids et d'obésité	32
2.1 Introduction	32

2.1.1	Définition	32
2.1.2	Epidémiologie	32
2.1.3	Facteurs de risque	32
2.2	Analyse des relations entre le risque de surpoids, d'obésité et les consommations alimentaires	33
2.2.1	Produits animaux	33
2.2.1.1	Viande	33
2.2.1.2	Poisson	34
2.2.1.3	Lait et produits laitiers	34
2.2.2	Produits végétaux	35
2.2.2.1	Fruits et légumes	35
2.2.2.2	Céréales	36
2.2.3	Boissons sucrées	37
2.2.4	Boissons alcoolisées	38
2.2.5	Autres aliments	39
2.2.6	Typologies alimentaires	39
2.2.6.1	Typologies alimentaires définies <i>a priori</i>	39
2.2.6.2	Typologies alimentaires définies <i>a posteriori</i>	39
2.3	Discussion	40
2.4	Conclusion sur le surpoids et l'obésité	41
3	Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de diabète de type 2	42
3.1	Introduction	42
3.1.1	Définition	42
3.1.2	Epidémiologie	42
3.1.3	Facteurs de risque	42
3.2	Eléments de méthode	43
3.3	Analyse des relations entre le risque de diabète de type 2 et les consommations alimentaires	44
3.3.1	Produits animaux	44
3.3.1.1	Viande	44
3.3.1.2	Poisson	46
3.3.1.3	Œufs	47
3.3.1.4	Lait et produits laitiers	48
3.3.2	Produits végétaux	49
3.3.2.1	Fruits et légumes	49
3.3.2.2	Produits céréaliers	51
3.3.2.3	Légumineuses	52
3.3.2.4	Fruits à coque	52
3.3.3	Boissons non alcoolisées	53
3.3.3.1	Thé	53
3.3.3.2	Café	54
3.3.3.3	Boissons sucrées et boissons édulcorées	55
3.3.4	Boissons alcoolisées	56
3.3.5	Typologies alimentaires	57
3.3.5.1	Typologies alimentaires définies <i>a priori</i>	57
3.3.5.2	Typologies alimentaires définies <i>a posteriori</i>	58
3.4	Conclusion sur le diabète de type 2	59

4	Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de maladies cardiovasculaires.....	61
4.1	Introduction	61
4.1.1	Définition	61
4.1.2	Epidémiologie	61
4.1.3	Facteurs de risque	61
4.2	Eléments de méthodes	62
4.3	Analyse des relations entre le risque de MCV et les consommations alimentaires	62
4.3.1	Produits d'origine animale.....	62
4.3.1.1	Viande.....	62
4.3.1.2	Poisson	63
4.3.1.3	Œufs.....	64
4.3.1.4	Produits laitiers.....	65
4.3.2	Produits végétaux	66
4.3.2.1	Fruits et légumes.....	66
4.3.2.2	Produits céréaliers complets	67
4.3.2.3	Légumineuses.....	68
4.3.2.4	Fruits à coque.....	69
4.3.3	Boissons non alcoolisées.....	70
4.3.3.1	Thé.....	70
4.3.3.2	Café.....	71
4.3.3.3	Boissons sucrées et boissons édulcorées.....	72
4.3.4	Boissons alcoolisées.....	73
4.3.5	Typologies alimentaires	74
4.3.5.1	Typologies alimentaires définies <i>a priori</i>	75
4.3.5.1	Typologies alimentaires définies <i>a posteriori</i>	76
4.3.5.2	Conclusion sur les typologies alimentaires.....	76
4.4	Conclusion sur les MCV	77
5	Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de cancers	78
5.1	Cancer colorectal	78
5.1.1	Introduction	78
5.1.1.1	Définition du cancer colorectal	78
5.1.1.2	Epidémiologie du cancer colorectal.....	78
5.1.1.3	Les facteurs de risque du cancer colorectal	78
5.1.2	Eléments de méthode	79
5.1.3	Analyse des relations entre le risque de cancer colorectal et les consommations alimentaires	80
5.1.3.1	Produits animaux.....	80
5.1.3.2	Produits végétaux.....	88
5.1.3.3	Boissons non alcoolisées	92
5.1.3.4	Boissons alcoolisées	94
5.1.3.5	Typologies alimentaires.....	95
5.1.4	Conclusion sur le cancer colo-rectal.....	98
5.2	Cancer du sein	99
5.2.1	Introduction	99
5.2.1.1	Définition	99
5.2.1.2	Epidémiologie.....	99
5.2.1.3	Facteurs de risque.....	99
5.2.2	Eléments de méthode	100
5.2.3	Analyse des relations entre le risque de cancer du sein et les consommations alimentaires	101
5.2.3.1	Produits animaux.....	101

5.2.3.2	Produits végétaux.....	104
5.2.3.3	Boissons non alcoolisées : café, thé	108
5.2.3.4	Boissons alcoolisées	109
5.2.3.5	Typologies alimentaires.....	110
5.2.4	Conclusion sur le cancer du sein	112
5.3	Cancer de la prostate.....	113
5.3.1	Introduction	113
5.3.1.1	Définition	113
5.3.1.2	Epidémiologie.....	113
5.3.1.3	Facteurs de risque.....	113
5.3.2	Eléments de méthode	114
5.3.3	Analyse des relations entre le risque de cancer de la prostate et les consommations alimentaires .	115
5.3.3.1	Produits animaux.....	115
5.3.3.2	Produits végétaux.....	119
5.3.3.3	Boissons non alcoolisées	121
5.3.3.4	Boissons alcoolisées	121
5.3.3.5	Typologies alimentaires.....	122
5.3.4	Conclusion sur le cancer de la prostate.....	124
6	Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque d'ostéoporose/fracture	125
6.1	Introduction	125
6.1.1	Définition de la santé osseuse	125
6.1.2	Epidémiologie	125
6.1.3	Facteurs de risques	125
6.2	Eléments de méthode	126
6.3	Analyse des relations entre le risque d'ostéoporose/fracture et les consommations alimentaires	126
6.3.1	Produits animaux	126
6.3.1.1	Viande hors volaille, viande transformée et volaille	126
6.3.1.2	Poisson	126
6.3.1.3	Produits laitiers.....	127
6.3.2	Produits végétaux	128
6.3.2.1	Céréales complètes.....	128
6.3.2.2	Fruits et légumes.....	128
6.3.3	Boissons non alcoolisées : café, thé.....	129
6.3.4	Boissons alcoolisées.....	129
6.3.4.1	Alcool	129
6.3.4.2	Vin.....	130
6.3.5	Typologies alimentaires	130
6.4	Conclusion sur la santé osseuse.....	130
7	Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer	132
7.1	Introduction	132
7.1.1	Définition du déclin cognitif et de la démence	132
7.1.2	Epidémiologie	132
7.1.3	Facteurs de risques	132
7.2	Eléments de méthode	133

7.3 Analyse des relations entre le risque de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer et les consommations alimentaires	134
7.3.1 Produits animaux	134
7.3.1.1 Viande hors volaille et transformée	134
7.3.1.2 Poisson	134
7.3.1.3 Produits laitiers.....	135
7.3.2 Produits végétaux	135
7.3.2.1 Fruits et légumes.....	135
7.3.2.2 Légumineuses, céréales, fruits à coques	136
7.3.3 Boissons non alcoolisées : thé et café.....	136
7.3.4 Boissons alcoolisées.....	137
7.3.4.1 Bière et alcool.....	137
7.3.4.2 Vin	137
7.3.5 Typologies alimentaires	138
7.4 Conclusion sur la santé mentale.....	139
8 Conclusion générale.....	141
9 Bibliographie.....	148
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	178

Sigles et abréviations

AET : apport énergétique total

AGMI : acide gras mono-insaturé

AGPI-LC : acide gras polyinsaturé à longue chaîne

AGS : acide gras saturé

AICR : *American Institute for Cancer Research*

AVC : accident vasculaire cérébral

BRCA1 et BRCA2 : gènes BREast CANcer (gènes de susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire)

CUP : *continuous update project*

DASH : *dietary approach to stop hypertension*, régime alimentaire développé pour réduire le risque d'hypertension

DEXA : *dual energy X-Ray absorptiometry*, méthode basée sur l'absorption bi-photonique à rayons X pour déterminer notamment la quantité et la localisation de la masse grasse.

DHA : acide docosahexaénoïque (C22 :5 n-3)

EFSA : European Food Safety Authority

EGCG : gallate d'épicatéchol

EPA : acide eicosapentaénoïque (C20 :5 n-3)

EPIC : *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

GRIO : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

HDL : *high density lipoprotein*

HEI : *Heath Eating Index*, score nutritionnel

aHEI : *alternate Heath Eating Index*, score nutritionnel dérivé du score HEI

HR : *hazard ratio*

IC : intervalle de confiance

IGF-1 : *insulin-like growth factor-1*

IMC : indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer

IM : infarctus du myocarde

LDL : *low density lipoprotein*

MC : maladie coronarienne

MCV : maladie cardiovasculaire

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : *odds ratio*

RCT : *randomised controlled trial*, essai randomisé contrôlé

RR : risque relatif

RE : *risk estimate*

SGT : sous-groupe de travail

SRR : *standardised relative risk*

SRRE : *summary relative risk estimate*

TG : triglycérides

THS : traitement hormonosubstitutif de la ménopause

WCRF : *World cancer research fund*

Liste des tableaux

Tableau 1. Liste des maladies et indicateurs de santé et des mots clés utilisés pour la recherche bibliographique.....	18
Tableau 2. Liste des groupes alimentaires et des mots clés utilisés pour la recherche bibliographique.....	19
Tableau 3. Nombre d'articles obtenus à l'issue de la recherche bibliographique	20
Tableau 4. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque d'obésité	41
Tableau 5. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de diabète.....	60
Tableau 6. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de MCV.....	77
Tableau 7 : Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de cancer colorectal	98
Tableau 8. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de cancer du sein	112
Tableau 9. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de cancer de la prostate	124
Tableau 10. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de fracture osseuse	131
Tableau 11. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de déclin cognitif, démence et maladie d'Alzheimer.....	140

Liste des figures

Figure 1. Estimations du risque de cancer du sein selon les apports en cadmium et les niveaux de consommation en produits végétaux. D'après Julin <i>et al.</i> 2012	105
--	-----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

1.1.1 Contexte général de la saisine

Le Directeur général de la santé (DGS) a saisi l'Anses le 3 avril 2012 d'une demande d'actualisation des repères de consommations alimentaires du Programme National Nutrition Santé (PNNS) (Annexe 1).

Dans le cadre du PNNS 2001-2005, l'Afssa avait été saisie (saisine 2001-SA-0126) afin d'élaborer les bases scientifiques pour la formulation des repères de consommations alimentaires. Plusieurs guides alimentaires du PNNS avaient été édités à partir des éléments scientifiques fournis par l'Afssa.

Les repères actuels du PNNS portent sur différents groupes d'aliments (fruits et légumes, féculents, etc.) et sur l'activité physique, avec des déclinaisons pour des populations spécifiques (personnes âgées, enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes).

L'évolution des données scientifiques au cours des dix dernières années a rendu nécessaire une révision de ces repères de consommations alimentaires et plus généralement celle du socle scientifique permettant d'asseoir les objectifs de santé publique en nutrition.

Ainsi, le PNNS 2011-2015 prévoit l'actualisation des repères tant alimentaires que concernant l'activité physique (action n°11.1). Cette action s'inscrit dans la mesure n°4 visant à développer des actions d'information et d'éducation nutritionnelles. Par ailleurs, l'actualisation des recommandations nutritionnelles (sous la dénomination d'Apports Nutritionnels Conseillés) ainsi que les évaluations relatives aux bénéfices et risques liés à la consommation de certains groupes d'aliments avaient conduit l'Anses à inscrire, dès 2011, la révision des repères de consommations alimentaires dans son programme de travail.

1.1.2 Place de l'étude des relations entre consommation de groupes d'aliments et risque de maladies au sein de la saisine

Au regard de la demande formulée par la DGS, un groupe de travail a été créé afin de proposer des repères de consommations alimentaires en traduisant les références nutritionnelles actuelles sous forme de combinaisons d'aliments, en limitant le risque vis-à-vis des contaminants apportés par l'alimentation, afin de promouvoir la santé et réduire les risques de maladies.

Pour ce faire, il a articulé ses travaux autour des six sous-thématiques suivantes :

- Identification des références nutritionnelles
- Biodisponibilité des micronutriments
- Nutriments d'intérêt pour les différents groupes de la population
- Relations entre les groupes alimentaires et le risque de maladies chroniques non transmissibles
- Catégorisation des aliments, définition des tailles de portions

De plus, un outil informatique d'optimisation des consommations alimentaires a été développé. Il propose des combinaisons d'aliments qui permettent de répondre aux objectifs fixés, c'est-à-dire la couverture des besoins nutritionnels dans leur ensemble, la minimisation des expositions aux contaminants de l'alimentation, la prévention des maladies chroniques non transmissibles, tout en restant dans une gamme d'apports relativement proches des consommations actuelles.

Ces cinq thématiques ont été traitées en parallèle par cinq sous-groupes de travail afin de tenir compte d'une triple contrainte : appliquer les règles de déontologie, mettre en œuvre une grande diversité de compétences spécifiques indispensables à l'évaluation et optimiser la conduite de l'expertise. Un groupe de suivi, composé d'experts disposant de compétences transversales, a permis d'assurer la synthèse, la cohérence et la validité scientifique de l'expertise et d'être garant des travaux auprès du CES « Nutrition humaine ». La constitution et l'articulation entre ces différents sous-groupes est décrite dans le rapport de synthèse (Anses, 2017a).

Le présent rapport décrit les travaux du sous-groupe étudiant les relations entre la consommation de groupes d'aliments et le risque de maladies chroniques non transmissibles.

1.2 Objectif du sous-groupe de travail

Le sous-groupe de travail (SGT) a pour but de caractériser, sur la base de la littérature disponible, les relations entre la consommation de certains aliments et les risques de maladies chroniques non transmissibles, avec quatre finalités :

- confirmer ou non les liens entre les apports alimentaires et la morbidité ;
- rechercher de nouvelles associations à partir de la littérature récente ;
- disposer d'éléments scientifiques consensuels concourant à l'optimisation des repères de consommations alimentaires. Notamment, il s'agit de définir, lorsque ces liens paraissent suffisamment solides, des quantités minimales et/ou maximales à consommer de certains groupes d'aliments pour les utiliser comme paramètres (bornes) dans l'outil d'optimisation.

Certains rapports d'expertise pris en compte dans ce travail ont eu comme finalité de proposer des recommandations spécifiques de prévention primaire mettant en exergue les relations entre la consommation de groupes alimentaires et le risque (augmentation ou réduction) de maladies et ce en fonction de niveaux de preuve. Toutefois, la finalité de ce travail est d'analyser l'ensemble des relations entre les groupes d'aliments et les risques de maladies et de montrer dans quelle mesure l'alimentation prise dans sa globalité est susceptible de contribuer à leur prévention.

1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts, avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

1.4 Modalités de traitement et organisation de l'expertise

L'Anses a confié l'instruction de la saisine 2012-SA-0102 au groupe de travail « Actualisation des repères du PNNS : révision des repères de consommations alimentaires », rattaché au comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ». L'étude spécifique des relations entre la consommation d'aliments et le risque de maladies chroniques non transmissibles a été confiée au sous-groupe de travail décrit en page 3.

Les travaux d'expertise du SGT ont été soumis régulièrement au CES « Nutrition humaine » (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques) puis adoptés lors de la réunion du 28 mai 2015. Les travaux présentés dans ce rapport tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

La saisine est traitée au sein de la Direction de l'évaluation des risques (DER). L'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (UERN) assure la coordination scientifique du groupe de travail.

Après avoir défini le périmètre du champ bibliographique à analyser, le SGT a élaboré des critères d'analyse de la bibliographie rassemblée et en a synthétisé les éléments essentiels selon une démarche commune à tous les experts de ce groupe. En effet, la standardisation de la démarche était un enjeu majeur pour l'analyse des résultats issus de la littérature disponible.

1.4.1 Définition du périmètre bibliographique abordé par le sous-groupe de travail

Après un examen des documents de consensus existants au niveau international (EFSA, OMS, etc.), le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011), publié en 2011 dans le cadre d'une démarche semblable à celle mise en place pour cette saisine, a été choisi comme point de départ de la recherche bibliographique pour toutes les maladies sauf les cancers.

L'expertise du rapport australien

En 2008, le National Health and Medical Research Council (NHMRC) australien a réuni un groupe d'experts (principalement des diététiciens et des universitaires) pour mettre à jour les recommandations nutritionnelles nationales. Les étapes suivies pour cette mise à jour sont semblables à celles employées ici. Pour ce qui concerne l'établissement du niveau de preuves des relations entre aliments et morbidité dans tous les groupes de population, les experts ont analysé la bibliographie existante sur la période 2002-2008. Trois types d'analyses bibliographiques ont été entrepris selon le thème abordé :

- Revues systématiques : prise en compte des études épidémiologiques et expérimentales et des méta-analyses et revues de la littérature (les éditoriaux et autre littérature grise étant exclus).
- Revues génériques (« *umbrella reviews* ») : prise en compte des revues de la littérature et des méta-analyses sans méthode de sélection standardisée.
- Revues narratives : prise en compte également de sources secondaires comme les rapports gouvernementaux.

Les deux premières catégories ont été analysées en termes de force d'association, cohérence des études, impact potentiel, caractère généralisable et faisabilité (la dernière étant présentée sous forme littéraire uniquement). A partir de ces cinq éléments, un niveau de preuve de grade A (le plus élevé) au grade D (le plus faible) a été attribué.

Les auteurs signalent dans ce rapport des limites d'interprétation :

- Le fait de ne prendre en compte que la littérature récente (2002-2008) pour la mise à jour met moins en valeur les conclusions apportées par la littérature plus ancienne.
- Les études transversales ont été exclues (alors qu'elles avaient été prises en compte dans la première édition).
- La littérature disponible est principalement de nature observationnelle, les interventions contrôlées en aveugle, et sur une longue durée pour mesurer les événements de santé incidents, étant rarement possibles à conduire quand il s'agit de l'alimentation dans son ensemble.
- La portée des revues génériques est très limitée.
- La quantification de l'exposition a le plus souvent été impossible.

Concernant les cancers, le travail du World Cancer Research Fund (WCRF) publié en 2007 sur leur prévention par l'alimentation et l'activité physique (World Cancer Research et American Institute for Cancer 2007) et, depuis, la mise à jour continue de l'analyse de la littérature

(Continuous Update Project, CUP), ont constitué le socle de base des connaissances. Ce suivi en continu de la littérature a permis la publication d'une mise à jour concernant le cancer du sein en 2010 et une autre concernant le cancer colorectal en 2011. Par conséquent, les recherches bibliographiques ont débuté à partir de 2007 pour le cancer de la prostate, de 2009 pour le cancer du sein et de 2010 pour le cancer colorectal.

L'expertise du WCRF

Le rapport du WCRF/AICR de 2007, une actualisation d'un premier rapport publié en 1997, propose une entrée par localisation cancéreuse et une entrée par groupe d'aliments. Le rapport repose sur les revues systématiques et méta-analyses réalisées par les centres internationaux à partir de 7 000 publications scientifiques originales publiées jusqu'en 2006. Une évaluation indépendante de ces travaux a été réalisée par un large panel d'experts internationaux, s'appuyant sur une hiérarchisation de la validité des études : études prospectives et études d'intervention > études cas-témoins > études animales. Les relations entre les groupes d'aliments et une localisation cancéreuse donnée ont été ensuite évaluées selon le niveau de preuves sur une échelle de quatre niveaux :

- relations « *convaincantes* » : il existe plusieurs études de bonne qualité dont au moins deux études prospectives indépendantes, sans hétérogénéité inexplicée, avec une plausibilité biologique soutenue par des études expérimentales soit chez l'homme, soit dans des modèles animaux pertinents. Il existe un effet dose/réponse d'association non nécessairement linéaire si la non-linéarité est plausible biologiquement.
- relations « *probables* » : il existe deux études prospectives indépendantes ou au moins cinq études cas-témoins de bonne qualité, sans hétérogénéité inexplicée, et une plausibilité biologique de la relation.
- relations « *limitées mais suggestives* » : les données suggèrent une augmentation ou une réduction du risque mais sont insuffisantes pour conclure à une relation de causalité.
- relations « *limitées* » : insuffisamment de données pour conclure.

Seules les relations qualifiées de « *convaincantes* » et « *probables* » ont donné lieu à des recommandations. Pour le cancer colorectal, dans le rapport publié en 2011, les travaux publiés jusqu'en décembre 2009 soit 1 015 études (752 avant 2007 et 263 entre 2007 et 2009) ont été incluses. Pour le cancer du sein, dans le CUP 2010, 81 nouveaux articles ont été identifiés, conduisant à un total de 954 articles. Pour le cancer de la prostate, 104 articles ont été étudiés dans le CUP de 2014 conduisant à un total de 662 articles.

La démarche du SGT a consisté à rassembler et analyser, de la façon la plus exhaustive possible, les articles originaux publiés après ceux utilisés dans le cadre du rapport australien, c'est à dire de 2009 à 2013 pour toutes les maladies sauf le cancer où ont été recherchés les articles publiés après ceux référencés dans le WCRF/CUP. Chaque fois que possible, un court état des connaissances a complété la démarche d'actualisation du rapport australien. En effet, le travail du SGT avançant, certains points sont apparus manquants dans le rapport australien, ce qui a imposé d'aller au-delà de ses seules conclusions.

1.4.1.1 Sélection des maladies à analyser

La répartition du travail d'analyse bibliographique a été faite selon les maladies/états de santé, le choix de ces derniers étant premièrement basé sur les connaissances des experts au regard de leurs domaines de compétences.

Les critères utilisés pour prioriser les maladies ont été les suivants :

- existence de relations fortes entre certains groupes alimentaires et la maladie ;
- prévalence et/ou incidence élevée de la maladie dans la population ;
- part importante de risque attribuable à l'alimentation et non existence d'autres facteurs de risques non alimentaires plus importants.

Ont ainsi été retenus les cancers du côlon, du rectum, de la prostate et du sein, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité, le déclin cognitif pathologique et l'ostéoporose.

A contrario, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les troubles de la fertilité, la polyarthrite rhumatoïde, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la maladie de Parkinson n'ont pas été incluses dans l'étude. En effet, une analyse des données bibliographiques disponibles a conclu que peu de facteurs alimentaires sont identifiés comme associés à ces maladies. Les cancers du rein, de la vessie, du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, du foie, de la vésicule biliaire, des poumons et des voies aéro-digestives supérieures (VADS) n'ont pas été retenus sur la base de l'analyse du WCRF des relations entre la consommation d'aliment et le risque de développer ces maladies, de leur prévalence et/ou incidence dans la population française et de l'existence d'autres facteurs de risques plus importants.

La liste des mots clés utilisés dans la recherche bibliographique est présentée dans le **Tableau 1**.

Ont été exclus de la recherche bibliographique les articles portant sur les données de mortalité, même quand les causes étaient liées aux maladies sélectionnées, compte tenu du fait que la létalité d'une maladie est également liée à son dépistage et à sa prise en charge. Dans le même ordre d'idée, la recherche bibliographique s'est limitée aux observations portant sur la prévention primaire, donc sur une population en apparente bonne santé sans facteurs de risque particulier (à part quelques exceptions précisées lors de la présentation des résultats). Par ailleurs, les cas prévalents éventuels ont été exclus lors de l'analyse pour une pathologie donnée. Au final, n'ont pas été prises en compte les maladies dont les liens avec l'alimentation paraissaient incertains et étaient très discutés dans la littérature (polyarthrite rhumatoïde, asthme, etc.).

Dans le cas de la santé bucco-dentaire, le SGT a considéré que le consensus actuel sur les relations entre apports en aliments et boissons sucrées et caries était suffisamment documenté pour ne pas l'inclure dans l'analyse réalisée ici.

Le SGT s'est également concentré sur les maladies et non sur des marqueurs de risque intermédiaires tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie ou le syndrome métabolique. Même si ces états constituent d'importantes pistes de prévention, leurs définitions (variables au cours du temps), la place de leur prise en charge médicamenteuse, et leur association non systématique avec la morbidité (même s'ils en constituent des facteurs de risque majeurs) ont conduit à ne pas les prendre en compte dans la présente analyse. L'exception à ce choix concerne le poids (prise de poids à l'âge adulte, surpoids et obésité) qui a été analysé dans cette expertise car la prévention du surpoids et de l'obésité est un des objectifs majeurs de santé publique.

Tableau 1. Liste des maladies et indicateurs de santé et des mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Maladies Indicateurs de l'état de santé	Mots clés	Mots-clés pour la recherche
Cancer de la prostate	Prostate cancer	Cancer* Neoplas* Carcino* Tumor* Tumour* Adeno* Prostat*
Cancer du sein	Breast cancer	Cancer* Neoplas* Carcino* Tumor* Tumour* Adeno* Breast
Cancer colorectal	Colorectal cancer	Cancer* Neoplas* Carcino* Tumor* Tumour* Adeno* Colo-rectal Colorectal Rect* Colon* Bowel*
Obésité	Obesity Weight gain Overweight	Obes* Weight\$gain Over\$weight BMI Body mass index Waist*
Maladies cardiovasculaires (dont AVC)	Coronary heart disease Cardiovascular disease Stroke Cerebral infarction	Coronar* Heart Cardiovascular Cardio-vascular Stroke Cerebral infarct* Athero* Ischem* Vascular* Cerebro\$vasc* Stenos*
Diabète	Diabetes Type 2 diabetes	Diabet*
Ostéoporose/santé osseuse	Bone health Bone fracture Hip fracture Bone mineral density	Hip fracture Osteopor* Bone, BMD
Déclin cognitif	Cognition Dementia Mental health	Cognit* Dementia Mental

1.4.1.2 Sélection des groupes d'aliments

En raison des finalités de cette démarche, les groupes d'aliments à étudier ont été définis. Les études portant sur les nutriments, les micronutriments, les microconstituants et les métabolites des macronutriments ont été exclues sauf lorsqu'ils étaient spécifiques d'aliments particuliers (par exemple les acides gras polyinsaturés n-3, AGPI n-3, à longue chaîne pour certains poissons, le fer héminique et amines hétérocycliques pour les viandes hors volaille, viandes transformées, etc.) et que les études identifiées apportaient des niveaux de preuve complémentaires à la compréhension des associations entre un groupe d'aliments et une maladie. Dans un souci d'exhaustivité, les boissons, y compris celles alcoolisées, ont été incluses dans la recherche bibliographique de cette étude.

La liste des groupes alimentaires considérés dans l'analyse bibliographique est présentée dans le **Tableau 2**. Une liste de mots-clés a été définie pour ces groupes d'aliments, en y incluant des aliments précis à partir du moment où ils étaient susceptibles d'avoir été étudiés en tant que tels (par exemple le lait pour les produits laitiers).

Tableau 2. Liste des groupes alimentaires et des mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Groupes alimentaires	Mots-clés	Mots-clés pour la recherche
Typologies alimentaires	Diet* and pattern*	
Légumineuses	Legum*	Soy*, bean*
Légumes	Vegetable*	Potato*, soup*
Fruits	Fruit*	Puree*
Fruits à coque	Nuts, nut	
	Seed*	
Viandes	Meat*	Poultr*, offal*, lamb*, beef*, pork*, veal*, chick*
Plats composés	Processed food*	Dish*, junk food*, snack food*, mixed food*, pizza*, sandwich*
Matières grasses ajoutées	Added fat*	Butter, Oil*, margarin*, shortening*,
Poissons et produits de la mer	Fish*	Seafood*
		alga*, seaweed*
Produits laitiers	Dairy*	Milk*, Yoghurt*, cheese*, cream*
Céréales	Cereal*	Pasta*, rice*, bread*, biscuit*, bulgur*, wheat*, cracker*
	Whole\$grain*, wholegrain*	
Boissons	Beverage*	tea, coffee*, wine*, soft drink*, carbonat*, beer*, juice*
Soda (Boissons rafraîchissantes sans alcool)	Soda*	
Produits sucrés (biscuits, gâteaux, glaces, etc.)	Pastr*	cake*, ice\$cream*, icecream*
Produits de snacking	Snacking	
Bonbons, chocolats	Confectionnar*	Sweet*, sugar*, chocolate*
Œufs	Egg*	

Cette identification de groupes d'aliments était indépendante de la classification réalisée pour l'optimisation (Anses, 2017a). Néanmoins, un rapprochement entre ces deux classifications s'est avéré nécessaire pour la mise en œuvre de l'optimisation et de l'interprétation de ces résultats. Enfin, certains aliments très spécifiques, peu consommés en France, sauf par des groupes de population particuliers (algues) n'ont pas été inclus *a priori* dans la liste des mots-clés des aliments.

L'analyse bibliographique a également intégré une approche par typologies alimentaires qui consiste à appréhender de façon globale la manière dont les personnes s'alimentent. Pour ce faire, deux méthodes ont été développées : l'une *a priori*, utilisant les données de la littérature pour bâtir une typologie alimentaire « idéale » quant à la prévention des maladies chroniques non transmissibles, l'autre *a posteriori* part des données alimentaires d'une population pour dégager des typologies spécifiques aux différents groupes de cette population.

1.4.1.3 Autres critères (groupes de population, régions)

L'analyse bibliographique ayant principalement porté sur les maladies chroniques liées à l'avancée en âge et non sur les facteurs de risque intermédiaires, les articles concernant les enfants n'ont pas été considérés, sauf dans le cas du gain de poids où les méta-analyses les incluant ont été retenues. A l'opposé, les études portant exclusivement sur des personnes de plus de 75 ans n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

La recherche bibliographique s'est focalisée sur les populations occidentales pour deux raisons : les différences d'habitudes alimentaires (même si celles-ci tendent à s'uniformiser, les différences entre populations restent importantes) et l'impact des polymorphismes génétiques. Néanmoins, en raison du développement des recherches sur d'autres populations, notamment asiatiques, l'analyse a intégré certaines publications portant sur les populations japonaises, coréennes ou chinoises, dans la mesure où elles apportaient des éléments complémentaires. La présentation des conclusions les signale expressément.

1.4.2 Analyses bibliographiques

Sur la base des mots-clés retenus pour les maladies et les groupes d'aliments, une recherche sur Medline® a été effectuée par la coordination scientifique. Le **Tableau 3** présente le nombre d'articles obtenus fin décembre 2013. Une première sélection des articles a été effectuée par les experts à partir des résumés disponibles pour exclure ceux qui de toute évidence n'entraient pas dans le champ de l'expertise. Puis les textes complets des références restantes ont été recherchés.

Tableau 3. Nombre d'articles obtenus à l'issue de la recherche bibliographique

Maladies	Nombre d'articles obtenus
Cancer de la prostate	488
Cancer du sein	1018
Cancer colo-rectal	616
Obésité	1591
Maladies cardiovasculaires	2679
Diabète	1345
Ostéoporose/santé osseuse	1055
Déclin cognitif	1074

1.4.2.1 Typologie des articles retenus

Le SGT a convenu de conduire l'analyse bibliographique sur des articles rendant compte soit de méta-analyses, soit d'études originales : essais d'intervention contrôlée et études d'observation prospectives (cohortes). Quelques études de cohortes rétrospectives et des études cas-témoins (nichées ou non dans des cohortes) ont pu être analysées lorsque le corpus bibliographique paraissait insuffisant, notamment dans le cas du cancer. Pour les autres maladies, les études cas-témoins ont été mises de côté en raison des estimations biaisées qu'elles produisent (résultant des interrogatoires rétrospectifs portant sur une exposition bien antérieure à la survenue de l'événement, mais dont l'événement a pu modifier le souvenir).

Les revues systématiques de la littérature, de même que certains commentaires ou éditoriaux accompagnant des études originales ou des méta-analyses n'ont été utilisés que pour aider à la compréhension et à l'interprétation des résultats présentés (en particulier, leurs limites), mais n'ont pas constitué en tant que tels des éléments pour l'établissement des niveaux de preuve.

Les études expérimentales ou purement mécanistiques n'ont pas été incluses dans l'analyse. Néanmoins, l'existence de relations observées dans les études épidémiologiques était renforcée lorsqu'un ou plusieurs mécanismes biologiques explicatifs étaient identifiés.

1.4.2.2 Grille d'analyse et présentation lors des séances de discussion

Pour une maladie donnée, un expert a analysé les articles disponibles et relatifs à l'ensemble des groupes alimentaires considérés. Sur la base d'un modèle de tableau formalisé de manière collective, les données de chaque article ont été extraites par l'expert chargé de la thématique. Cette démarche avait pour but de standardiser au mieux l'analyse de la qualité des études et les tableaux bibliographiques ainsi élaborés ont servi de base pour la discussion et l'évaluation collectives conduites par le SGT. Ainsi, au minimum, ont été présentés pour chaque étude répertoriée, les caractéristiques de la population étudiée, les modes de mesure de l'exposition (ici, l'alimentation), ceux de l'événement (les maladies), les ajustements statistiques, les résultats et les éventuels conflits d'intérêt.

1.4.3 **Méthode d'établissement des conclusions**

Un texte a ensuite été élaboré par l'expert chargé de l'analyse bibliographique et a fait l'objet de discussions collectives en SGT.

Chaque expert a présenté une analyse des études portant sur la relation entre une maladie et les différents groupes d'aliments, considérés successivement. Des discussions collectives ont ensuite permis d'identifier les données à retenir pour établir un niveau de preuve de l'inférence causale et, dans la mesure du possible, pour définir la quantité d'aliments associée à la réduction du risque.

Les qualités et les limites des études identifiées ont été analysées pour l'ensemble des critères mentionnés précédemment. Dans la mesure où une étude présentait un ensemble de qualités (telles que l'utilisation d'un questionnaire validé, un nombre de cas dûment vérifiés suffisant, une durée de suivi suffisante, les ajustements pertinents pour l'analyse statistique), elle a été retenue pour établir une conclusion, sauf dans le cas où au moins une limite majeure était identifiée. La conclusion sur l'inférence causale a été élaborée en prenant en compte l'ensemble des études disponibles et considérées comme valides (y compris les études mécanistiques) pour une maladie donnée et un groupe d'aliments donné. Des éléments de méthodes spécifiques seront discutés dans chacune des parties présentées dans ce rapport, mais quelques difficultés et aspects transversaux peuvent être signalés dès à présent.

Par rapport à la hiérarchie usuelle des schémas d'étude considérés comme apportant des niveaux de preuve nécessaires (cf. encadré sur le rapport WCRF/AICR), finalement peu d'études d'intervention sur un terme suffisamment long sont disponibles pour les analyses sur les relations entre l'alimentation et les maladies chroniques. Le plus souvent, ce sont les études d'observation prospectives qui ont été retenues comme étant de qualité satisfaisante pour conclure à une relation d'intérêt ou non entre le groupe d'aliments et la pathologie considérée, comme cela a été proposé dans des revues dont l'objectif était comparable (Smit *et al.*, 2009).

En ce qui concerne la morbidité, la définition des cas, leur identification dans l'échantillon analysé, la confirmation éventuelle du diagnostic, et l'exclusion en début du suivi des cas prévalents (pour les études de cohorte), sont autant d'éléments pris en compte dans cette analyse. Ils sont adaptés selon la pathologie : pour certaines d'entre elles, la seule déclaration par les participants est considérée comme fiable ; pour d'autres, une confirmation de diagnostic est indispensable par des examens cliniques, anatomo-pathologiques ou biologiques. Notons que des études utilisent plusieurs sources d'information, par exemple une déclaration et une confirmation biologique, ou bien encore des sources de données de type médico-administratives (consommations de soins, causes d'hospitalisation, etc.). Le nombre de cas doit être suffisant (supérieur à 100 cas dans une étude prospective et à 500 cas dans une étude cas-témoin). Ceci est notamment à considérer lors de l'analyse par classes, telle qu'une analyse par type de maladie (maladies coronariennes, accident vasculaire cérébral, etc.), par type histologique ou par stade d'avancement des cancers.

S'agissant de l'analyse des apports en aliments, la mesure de l'exposition repose exclusivement sur la déclaration des personnes. Bien que toutes les méthodes soient donc entachées d'un biais de déclaration (par exemple sous-déclaration globale et notamment des aliments connotés négativement), les experts ont analysé les outils utilisés et, dans la mesure du possible, leur validation et l'adéquation du traitement des données ainsi recueillies. Questionnaires de fréquence semi-quantitatifs, rappels des 24 heures répétés et carnets alimentaires sur plusieurs jours sont les outils les plus utilisés dans la littérature analysée. Ils ont été considérés comme des standards de qualité acceptable moyennant une utilisation correcte (nombre et variété des aliments suffisants pour une estimation correcte des apports énergétiques et de la diversité alimentaire pour les questionnaires de fréquence, recueil des questionnaires sur différents jours de la semaine et au sein de différentes saisons pour les rappels de 24 heures, validation et traitement des données). Notons le cas de la consommation de café, de thé, ou de boissons alcoolisées qui peut être analysée à partir d'interrogatoires plus simples, notamment s'il existe un moyen d'ajuster les modèles sur les apports énergétiques ou d'autres groupes alimentaires.

Ensuite, la catégorisation des aliments est prise en compte dans l'analyse de la qualité des études. En effet, le regroupement des aliments, disponible de façon plus ou moins précise dans les publications, a une incidence sur les relations mesurées. La catégorisation est rarement homogène entre les études en raison des variations d'outils de recueil, d'habitudes alimentaires et de choix des auteurs selon leurs hypothèses initiales. C'est le cas notamment des jus de fruits qui sont classés soit dans le groupe des fruits, soit dans celui des boissons sucrées. Dans le même ordre d'idées, le niveau de catégorisation disponible (par exemple, sous-groupes de légumes selon leurs teneurs en nutriments et en micro-constituants) est variable, ce qui limite parfois la portée de la conclusion globale. Enfin, la transposition des conclusions portant sur certains groupes alimentaires dans les réalités de consommation françaises (aliments non consommés par exemple) constitue également un exercice délicat. Le groupe des viandes transformées en est une belle illustration. Elles regroupent selon les pays les viandes fumées, salées, en saumure ou avec ajout de conservateurs, tels que les hot-dogs (saucisses de Francfort), le jambon, les saucisses, le corned-beef, les lanières de bœuf séché, de même que les viandes en conserve et les préparations et les sauces à base de viande. La contribution de chacun de ces produits à l'alimentation est ainsi différente selon les pays. Dans le contexte français, les viandes transformées correspondent essentiellement aux charcuteries (jambon cuit ou cru, saucisses, saucisson, pâté, etc.). Par ailleurs, il convient de bien définir les termes employés. Ainsi, dans la plupart des études épidémiologiques et dans les documents d'expertise internationaux, la notion

de viande hors volaille c'est-à-dire les viandes de bœuf, porc, veau, mouton, agneau, chèvre et cheval est regroupée sous le terme « red meat ». Pour éviter tout risque de confusion avec le terme « viande rouge », qui en français regroupe les viandes de bœuf, mouton, agneau et cheval, le terme « viande hors volaille » est utilisé dans ce document.

Le mode de préparation (poisson vapeur ou frit, viande grillée ou rôtie, etc.) devrait également être pris en compte dans les analyses, ce qui est très rarement le cas dans les études publiées jusqu'à récemment.

La taille d'échantillon, la durée du suivi, et le nombre de cas de maladies observés sont autant d'éléments contribuant à la puissance statistique des analyses. Lorsque celle-ci est insuffisante et qu'un test non significatif est rapporté, la conclusion d'une absence de relation est ainsi très fragile. La puissance statistique entre en ligne de compte également pour permettre de procéder aux ajustements nécessaires.

Concernant les ajustements indispensables dans le cadre d'études d'observation, les variables utilisées et leur qualité sont inégales d'une étude à l'autre, ce qui dans ce cas encore, peut affaiblir la conclusion globale. Des informations élémentaires étaient systématiquement attendues comme devant être présentes systématiquement de façon minimale : sexe (si les analyses ne sont pas stratifiées), âge, apports énergétiques (à l'exception éventuelle des études portant sur la prise de poids) et, dans la mesure du possible, des groupes d'aliments autres que celui spécifiquement étudié dans l'analyse et connus comme étant associés au risque de la maladie considérée. D'autres facteurs d'ajustement peuvent avoir été pris en compte comme d'autres habitudes de vie (tabagisme, activité physique, consommation d'alcool, etc.), et, parfois, des caractéristiques socio-économiques et démographiques. Concernant ce type d'ajustement, l'existence d'un « sur-ajustement » a été discutée à partir du moment où l'alimentation peut aussi être considérée comme un facteur intermédiaire entre ces facteurs et la maladie. Dans le cas d'un ajustement sur la corpulence, celle-ci peut être considérée comme un facteur intermédiaire entre l'alimentation et la maladie. C'est ainsi que les modèles comportant le plus de facteurs d'ajustement ne sont pas nécessairement ceux qui ont permis de conclure à l'inférence causale de l'alimentation avec la maladie.

Dans les modèles, les apports alimentaires quantitatifs ne sont habituellement pas pris en compte de façon continue mais par groupe de niveaux d'apport pour faciliter l'interprétation des résultats. Les distributions en tertiles, quartiles ou quintiles ont été considérées comme des approches acceptables. Pour certains groupes alimentaires, l'utilisation de fréquences de consommation sans indication quantitative a été considérée comme acceptable. Les modèles de régression logistique et, de préférence, les analyses de type analyse de survie ont été les méthodes de modélisation attendues pour mesurer l'association entre les consommations d'un groupe d'aliments et l'apparition des nouveaux cas.

Une mesure précise des quantités consommées pour certains aliments est rendue difficile du fait de leur incorporation dans des plats composés (œufs, lait, etc.)

Au final, même si une évaluation n'a pas été conduite à l'aide d'une grille comptant des critères spécifiés, les discussions du groupe sur la base des propositions de chaque expert ont permis d'aboutir à des conclusions consensuelles quant au niveau de preuve sur les relations entre un groupe d'aliments et une maladie donnée.

Les études d'observation ne permettent pas à elles seules de définir un lien de causalité mais seulement l'existence d'une association entre le facteur considéré et la maladie étudiée. *Stricto sensu*, seules les études d'intervention permettent de certifier le lien de causalité. Cependant ces études ne sont pas réalisables pour l'identification de facteurs pathogènes. Elles sont donc essentiellement destinées à démontrer le rôle protecteur d'un facteur vis-à-vis du risque de maladie (exemple : effet bénéfique d'une vitamine ou d'un médicament). Dans les autres cas (notamment la recherche de facteurs augmentant le risque de maladie), des critères définis en 1965 par Austin Bradford Hill, et toujours utilisés depuis cette date, permettent d'approcher la

notion de causalité probable (Hill 1965). Aucun critère ne peut être considéré à lui seul comme nécessaire et/ou suffisant. Les méta-analyses permettent également de renforcer la notion de causalité probable.

Les neuf critères de causalité de Hill sont présentés ci-dessous.

- force de l'association ;
- cohérence :
 - externe : reproductibilité, constance des résultats avec d'autres travaux, dans d'autres équipes, avec d'autres populations ;
 - interne : protocole, prise en compte des biais ;
- temporalité : vérifier que la cause précède bien l'effet ;
- relation dose-effet : ce critère a été relativisé depuis : des relations non nécessairement linéaires sont acceptées si la non-linéarité est plausible biologiquement ;
- preuves expérimentales ;
- spécificité de l'association ;
- cohérence biologique : en fonction de l'histoire naturelle de la maladie, de sa physiopathologie ;
- plausibilité biologique au regard des connaissances disponibles ;
- analogie avec d'autres événements reliés à une autre pathologie.

En prenant en compte ces critères lors de l'analyse des études épidémiologiques, il est possible de conclure à des associations plus ou moins plausibles.

1.4.4 Description des cohortes étudiées

Différentes cohortes ont servi de base aux études répertoriées et ont été utilisées dans cette revue bibliographique. Ces cohortes ont ou ont eu comme finalité des objectifs très larges et leurs données ont permis d'appréhender les associations entre les paramètres de santé et la morbi-mortalité des maladies chroniques. Ainsi, les études retenues pour les différentes maladies étudiées dans le cadre de ce rapport sont souvent issues des mêmes cohortes de sujets. Le SGT a donc jugé utile de décrire ici les principales cohortes mises en place dans les pays occidentaux afin d'éviter leur présentation dans chaque chapitre au regard d'une maladie donnée et, de ce fait, faciliter la lecture des résultats des études.

1.4.4.1 Cohorte Framingham

Mise en place en 1949 dans l'État du Massachusetts aux Etats-Unis, elle incluait initialement 5 000 sujets, dont la moitié de femmes, auxquels se sont ajoutés en 1971, 5 100 nouveaux participants (les descendants et les conjoints des participants initiaux) et, en 2002, 3 900 petits-enfants des participants à la cohorte initiale. Au final, trois générations de personnes participent à cette cohorte. A l'inclusion et régulièrement au cours du suivi, les participants ont rempli des auto-questionnaires et ont eu un examen clinique incluant un électrocardiogramme et des prélèvements sanguins. Initialement centrée sur les maladies cardiovasculaires au sujet desquelles elle a fait progresser fortement les connaissances, grâce à un suivi de plus de soixante ans de la première vague d'inclusion, elle s'est ensuite élargie à l'étude d'autres maladies telles que la démence, l'arthrite, l'ostéoporose, les cancers.

1.4.4.2 Cohortes Whitehall

Initiée en 1967-1969, la première cohorte Whitehall avait pour but d'étudier le risque cardiovasculaire dans la population britannique. Les 19 018 participants de sexe masculin ont été recrutés parmi des fonctionnaires travaillant dans le centre de Londres (« Whitehall Street »). Après un examen clinique à l'inclusion, le suivi était effectué uniquement à partir des données de

mortalité. Cette étude a notamment mis en évidence l'existence d'un gradient social de santé, en particulier sur la mortalité coronarienne.

En 1985-1988, une seconde étude Whitehall a été initiée afin de mieux comprendre les différences de santé entre les groupes socio-économiques. Cette seconde phase, incluant 10 308 sujets, dont un tiers de femmes, comportait un examen clinique et un auto-questionnaire à l'inclusion, répétés régulièrement pendant le suivi.

1.4.4.3 Cohortes NHS (Nurses' Health Study)

Il s'agit d'une cohorte mise en place aux Etats-Unis en 1976 chez des femmes âgées de 30 à 55 ans, infirmières, avec comme objectif initial l'étude des effets de la contraception orale sur la santé. Près de 122 000 infirmières ont été suivies grâce à des auto-questionnaires remplis régulièrement tous les 2 ou 4 ans pour plusieurs types d'informations, notamment la consommation alimentaire. Le premier questionnaire alimentaire a été posé en 1980 sous une version courte de 60 items puis, à partir de 1984, une version de 130 items, identique à celle utilisée dans la Health Professional Follow-up Study (HPFS) a été remplie. Des échantillons sanguins ont été prélevés et conservés en vue d'analyses ultérieures une première fois à la fin des années 1980, puis une seconde fois au début des années 2000.

Une seconde étude, NHS II, a débuté en 1989 pour compléter l'analyse des hypothèses soulevées par la première étude et a inclus 116 000 femmes de 25 à 42 ans.

Ces deux études NHS ont permis d'analyser les liens entre de nombreux facteurs de risque, y compris alimentaires, et les maladies chroniques (cancers, maladies cardio-vasculaires, diabète, etc.).

1.4.4.4 Cohortes PHS (Physicians' Health Studies)

L'étude PHS I a été initiée en 1982 aux Etats-Unis, incluant plus de 22 000 médecins de sexe masculin de 40 à 84 ans. Le but de cette étude, initialement un essai d'intervention, était d'examiner les effets du bêta-carotène et de l'aspirine en prévention primaire², respectivement des cancers et des maladies coronariennes. Terminée en 1995, les résultats de l'étude ont montré l'impact de l'aspirine à faible dose sur la réduction du risque d'infarctus du myocarde et l'absence d'impact du bêta-carotène sur les cancers (tumeurs malignes dont cancers des poumons) dans cette cohorte avec moins de 10 % de fumeurs. Les participants continuent, depuis l'arrêt de l'intervention, à remplir des questionnaires.

Un second essai, randomisé, PHS II, a démarré en 1997 en vue de tester les bénéfices et les risques associés à la consommation de vitamines C et E et de suppléments vitaminiques, chez 14 642 médecins hommes de 50 ans et plus. Les bases de données ainsi constituées ont été utilisées également pour des analyses de nature observationnelle.

1.4.4.5 Cohorte HPFS (Health Professional Follow up Study)

Débutée en 1986, cette étude prospective menée aux Etats-Unis a pour objectif d'évaluer les liens entre les facteurs nutritionnels et alimentaires, l'incidence des cancers et des maladies cardiovasculaires chez des hommes. Cette étude a été structurée de manière à être complémentaire de la cohorte NHS. Près de 51 529 professionnels de santé (dentistes, pharmaciens, vétérinaires, etc.) de sexe masculin, âgés de 40 à 75 ans, ont été inclus. Tous les deux ans, les participants remplissent des questionnaires sur les maladies diagnostiquées et l'état de santé en général ainsi que sur les habitudes de vie (tabagisme, activité physique, usage de médicaments...). Un questionnaire alimentaire de 130 items a été posé une première fois à l'inclusion puis tous les 4 ans.

² 33 223 médecins étaient éligibles et plus de 22 000 ont été randomisés.

1.4.4.6 Cohortes JPHC (Japan Public Health Center)

Deux cohortes japonaises ont été sélectionnées dans différentes zones (rurales et urbaines) qui quadrillent le territoire à partir des registres de population. La première cohorte, initiée en 1990, comporte les sujets âgés de 40 à 59 au 31/12/1989. La deuxième cohorte, initiée en 1993, comporte les sujets âgés de 40 à 69 au 31/12/1992. Au total, 90 000 sujets ont participé. Un questionnaire auto-administré concernant la santé et le mode de vie (incluant notamment des questions sur le tabagisme et l'activité physique) a été rempli à l'inclusion. Les sujets ont été invités à participer à un examen clinico-biologique. Cinq ans après l'inclusion, un questionnaire plus détaillé sur l'alimentation a été posé permettant de la quantifier. Les sujets ont été suivis pour la mortalité et l'incidence de cancers et de maladies cardiovasculaires.

1.4.4.7 Cohorte WHI (Women Health Initiative)

La WHI est un vaste programme de recherche débuté en 1991 incluant des études d'intervention et une étude observationnelle, destiné à étudier les causes de morbidité, de mortalité, et de handicap chez plus de 161 000 femmes ménopausées. Une étude randomisée américaine a eu pour objectif d'évaluer les risques et les bénéfices de différentes stratégies, diététiques et médicales, pouvant réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires, des cancers du sein, du colon et du rectum et des fractures chez les femmes ménopausées.

Un premier essai de traitement hormonal substitutif (THS), mené sur 16 608 femmes non hystérectomisées, qui ont suivi soit un THS œstroprogestatif combiné continu, soit un placebo, a été prématurément arrêté en 2002 après 5,2 années, les risques ayant été jugés supérieurs aux bénéfices, en particulier à cause de l'apparition d'effets cardiovasculaires défavorables et inattendus du THS.

Un second essai a concerné 10 739 femmes hystérectomisées recevant quotidiennement soit des œstrogènes conjugués, soit un placebo. En raison d'une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux, il a été interrompu en février 2004 alors qu'il était aussi programmé pour se poursuivre jusqu'en 2005.

1.4.4.8 Cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)

L'étude EPIC a comme objectif principal d'étudier les relations entre l'alimentation, l'état nutritionnel, le mode de vie et plus généralement les facteurs environnementaux et l'incidence des cancers. Initiée en 1992, cette étude représente un projet de collaboration entre 23 centres situés dans 10 pays européens : Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Pays-Bas, Italie, Norvège, Royaume-Uni et Suède. L'étude E3N est la composante française d'EPIC (uniquement des femmes sélectionnées dans l'Education nationale), l'étude NOWAC la composante norvégienne (uniquement des femmes), etc. Au total, plus de 500 000 bénévoles âgés de 35 à 70 ans ont été inclus. Les informations sur les habitudes alimentaires et les données anthropométriques ont été recueillies à l'inclusion. Des prélèvements sanguins ont été faits chez la plupart des participants. L'étude a intégré des questionnaires sur le mode de vie et les régimes, des marqueurs biologiques alimentaires, et des polymorphismes métaboliques et génétiques. Elle présente l'avantage de pouvoir comparer l'incidence des cancers ainsi que les niveaux des facteurs de risque (notamment alimentaires) entre les centres. Un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif d'environ 160 items, spécifique à chaque centre, a été validé et calibré. Depuis 1992, 26 000 cas incidents de cancers et 16 000 décès ont été répertoriés. L'étude EPIC a mis en évidence ou conforté de nombreux résultats sur les relations entre apport en fibres, consommation de viande hors volaille et transformée (dont les charcuteries) et cancer colorectal, ou bien encore sur le rôle des hormones stéroïdes sur les cancers du sein pré- et post-ménopause. La cohorte EPIC comprend des projets nichés, dont le projet EPIC-Interact qui porte particulièrement sur les facteurs de risque du diabète.

1.4.4.9 Cohorte NIH-AARP

Entre 1995 et 1997, 3,5 millions de questionnaires ont été envoyés par courriers aux membres de l'AARP (Association américaine des retraités) âgés de 50 à 71 ans résidant dans un de ces cinq États : Californie, Floride, New Jersey, Caroline du Nord, Louisiane ou dans une de ces deux agglomérations : Atlanta, Détroit. Cette étude a été conduite par l'Institut du cancer américain (NCI). Le questionnaire comportait un volet alimentaire avec 124 items. Près de 500 000 personnes y ont répondu. En 1996-1997, un questionnaire sur les facteurs de risque a été adressé aux participants incluant notamment 37 questions sur l'alimentation passée (dix ans avant l'inclusion et pendant l'adolescence). Enfin en 2004, un questionnaire de suivi a été envoyé à tous les participants. Les États et métropoles étant couverts par les registres de cancers, les données concernant l'incidence des cancers ont ainsi pu être obtenues. Cette cohorte a permis la publication de très nombreux résultats sur les liens entre l'incidence des cancers et l'alimentation ou la nutrition mais également sur la mortalité globale ou selon la cause.

1.4.4.10 Cohorte SU.VI.MAX (SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants)

SU.VI.MAX est un projet d'étude nutritionnelle qui a débuté en France en 1994. Son objectif principal était de tester l'efficacité d'une intervention nutritionnelle (apport supplémentaire de vitamines et minéraux antioxydants à des doses nutritionnelles) pour la prévention de la mortalité et des grandes maladies (cancers, maladies cardiovasculaires, cataractes, infections, morbidité ressentie). La base de données constituée a également été utilisée pour des analyses de nature observationnelle. L'étude SU.VI.MAX implique près de 15 000 sujets adultes volontaires (hommes de 45 à 60 ans et femmes de 35 à 60 ans), inclus suite à une campagne multimédia. Ils ont été suivis pendant huit ans dans le cadre de l'essai de supplémentation et, jusqu'à récemment, pour les cohortes observationnelles. Une surveillance télématique a permis de recueillir tous les mois des informations sur les événements-santé et la perception de l'état de santé et, tous les deux mois, la mesure des apports alimentaires individuels. Par ailleurs, des examens de santé (cliniques, biologiques) ont été régulièrement réalisés.

1.4.4.11 Cohorte CHS (Cardiovascular Health Study)

La Cardiovascular Health Study (CHS) est une étude observationnelle financée par le NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute). Elle a été menée dans 4 états des Etats-Unis. Elle s'est intéressée à des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez les adultes de 65 ans ou plus. Suivis entre 1989 et 1999, environ 11 000 participants ont subi des examens cliniques annuels complets. Les mesures comprenaient des facteurs de risque traditionnels tels que la pression artérielle et les lipides sanguins ainsi que des paramètres subcliniques (en amont de l'apparition de symptômes), incluant l'échographie cardiaque et carotidienne, et l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM). A six mois d'intervalle entre les visites, et une fois les visites terminées, les participants ont été contactés par téléphone pour suivre l'état de santé. L'étude a porté sur les maladies coronariennes, l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux, l'ischémie transitoire, la claudication liée à une artérite et la mortalité. Les participants continuent à être suivis pour ces événements.

1.4.4.12 Cohorte Doetinchem

La cohorte Doetinchem est une étude de très large portée dont les objectifs ont évolué au cours du temps : étudier l'impact de modification de facteurs liés au style de vie et au risque biologique sur la santé (incidence des maladies chroniques, fonctionnement physique et cognitif, qualité de vie). Au départ, en 1987, l'accent a été mis sur les déterminants des maladies cardiovasculaires, puis l'étude a concerné un large spectre de maladies chroniques (diabète, cancers, troubles musculo-squelettiques, asthme et maladies pulmonaires obstructives chroniques). Entre 1987 et 1991, plus de 12 000 hommes et femmes, en population générale, âgés de 20 à 59 ans et habitant trois villes

néerlandaises (Amsterdam, Doetinchem et Maastricht) ont été examinés et environ 7 800 sujets (principalement dans l'échantillon de Doetinchem obtenu à partir de registres municipaux) ont été intégrés dans la cohorte suivie de 1993 à 1997. En 2008, l'accent a davantage été mis sur le vieillissement en bonne santé et les mesures ont inclus la densité osseuse, l'arthrose, l'ostéoporose et les fractures, d'autres maladies chroniques (telles que les maladies de l'intestin, du foie, de la glande thyroïde), l'incontinence, la force musculaire et des tests de fonctionnement physique.

1.4.4.13 Cohorte Tromsø

L'étude de Tromsø a été lancée en 1974 en Norvège dans une perspective de réduction d'un taux de mortalité cardiovasculaire élevé, particulièrement chez les hommes d'âge moyen. L'objectif premier de l'étude était de déterminer les causes de cette mortalité cardiovasculaire et de développer des moyens de prévention des événements cardiaques et accidents vasculaires cérébraux. Au cours des trente-sept années depuis le premier examen de l'étude, d'autres maladies et affections chroniques cardiovasculaires ou non, en particulier fibrillation auriculaire, thromboembolie veineuse, diabète, ostéoporose, ont également été suivies. L'étude menée dans la municipalité de Tromsø de 1974 à 2008 se compose de six enquêtes (Tromsø 1 à 6). Au total, 40 051 sujets ont participé à au moins une des six enquêtes. L'adhésion était élevée (> 75 % de la cohorte initiale dans les enquêtes 1-5), mais légèrement plus basse dans la dernière enquête (66 %) réalisée en 2007-2008.

1.4.4.14 Cohorte SMC (Swedish Mammography Cohort)

La cohorte suédoise Mammography Cohort est une cohorte de plus de 60 000 femmes vivant dans les comtés d'Uppsala et de Västmanland qui a été réalisée par l'Institut national de médecine environnementale. L'objectif général est d'évaluer les relations entre un certain nombre de facteurs modifiables (alimentation, consommation de suppléments vitaminiques, activité physique, tabagisme, alcool, poids corporel et d'autres mesures anthropométriques, etc.) et la survenue de maladies chroniques majeures. Entre 1987 et 1990, toutes les femmes nées entre 1914 et 1948 qui résidaient dans les comtés de Västmanland et d'Uppsala et nées dans les années 1987-1990 ont reçu une invitation à participer à un programme de dépistage par mammographie et à répondre à un questionnaire sur l'alimentation et le mode de vie. Environ 66 000 femmes ont répondu au questionnaire. À l'automne 1997, une deuxième enquête a été réalisée afin de mettre à jour les données sur leurs habitudes alimentaires. L'étude a examiné les associations entre des facteurs environnementaux et de risques modifiables et la mortalité ou la morbidité (cancers du sein, côlon, rectum, endomètre, ovaire, rein), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ostéoporose, cataracte. Au cours des années 2003-2009, du matériel biologique (sang, urines, biopsies de tissu adipeux) et des mesures anthropométriques ont été recueillis chez 5 022 femmes ayant participé à l'étude.

1.4.4.15 Cohorte IWHS (Iowa Women's Health Study)

L'étude IWHS sur la santé des femmes de l'Iowa a été initialement conçue pour étudier les facteurs alimentaires et de mode de vie et l'incidence de différents types de cancer. En 1986, 99 826 femmes âgées de 55 à 69 ans vivant en Iowa ont été choisies au hasard à partir de la liste des permis de conduire 1985 du département des transports (1985 Iowa Department of Transportation driver's license list) et ont reçu un questionnaire : 41 836 femmes (42 %) ont participé à l'étude.

1.4.4.16 Cohorte Shanghai women's Health study

Entre 1996 et 2000, 81 170 femmes de 40 à 70 ans ont été recrutées dans les communes de Shanghai. Un questionnaire de fréquence de consommation validé a été administré par entrevue

au début de l'étude puis tous les deux ans. Des prélèvements de sang, d'urine et de salive ont également été obtenus au début de l'étude puis tous les deux ans tout au long du suivi. A partir de 2000 le suivi actif a relevé les cas de cancers vérifiés sur les données du registre des cancers de Shanghai et sur les certificats de mortalité. L'objectif était notamment de vérifier et, si possible, d'expliquer les observations écologiques de différences d'incidence de cancers et d'apports alimentaires entre femmes occidentales et chinoises.

1.4.5 Description des typologies alimentaires

On distingue les études de typologies alimentaires selon qu'elles utilisent des méthodes dites « *a priori* » c'est-à-dire utilisant des scores prédéfinis ou qu'elles utilisent des méthodes dites « *a posteriori* », c'est-à-dire basées sur la variabilité des consommations de la cohorte étudiée.

1.4.5.1 Typologies définies a priori

Une première technique s'appuie sur les recommandations nutritionnelles en vigueur aux Etats-Unis pour définir un score, le « *diet quality index* » (DQI), qui lorsqu'il est élevé, qualifie un régime « sain ». Ce score a été progressivement modifié avec la mise à jour des recommandations en « *Healthy Eating Index* » (HEI) (Kennedy *et al.*, 1995), puis « *Healthy Eating Index 2005* » (Guenther *et al.*, 2008), puis « *Healthy Eating Index 2010* » (Guenther *et al.*, 2013). L'HEI comporte 12 composants : les légumes totaux, les légumes verts et légumineuses, les fruits totaux, les fruits entiers, les protéines issues de produits d'origine marine et végétale, les protéines totales, les céréales complètes, les produits laitiers, le rapport AGPI+AGMI/AGS, les céréales raffinées, les calories vides et le sodium.

L'« *alternative HEI* » (aHEI) incorpore des données publiées portant sur des nutriments ou aliments ayant un effet sur les maladies chroniques (McCullough *et al.*, 2002) et a 11 composants : légumes totaux, fruits entiers, fruits à coque et légumineuses, céréales complètes, AG*trans*, EPA+DHA, AGPI, alcool, viande hors volaille et transformée, boissons sucrées et jus de fruits et sodium.

Un deuxième type de score est développé ensuite dans le but de réduire l'hypertension artérielle et éventuellement les MCV, un projet collaboratif a élaboré un score « idéal », nommé *DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension)*, pour atteindre cet objectif (Sacks *et al.*, 1995). Le score issu de cette étude (Fung *et al.*, 2008) comporte 8 composants : fruits totaux et jus de fruits, légumes, fruits à coque et légumineuses, céréales complètes, produits laitiers écrémés, viande hors volaille et viande transformée, boissons sucrées et sodium.

Un troisième type s'appuie sur les données de la littérature qui commençaient à révéler les bienfaits de l'alimentation méditerranéenne (Trichopoulou *et al.*, 1995; Kushi *et al.*, 1995). Un premier score méditerranéen a été proposé (Gerber *et al.*, 2000) comportant surtout des aliments (poisson, huile d'olive, céréales, fruits et légumes) mais qui était essentiellement destiné à classer une population de région méditerranéenne.

Le profil méditerranéen de Trichopoulou *et al.*, (2003), le Med-score, comporte 9 composants. Le score était calculé en prenant en compte la médiane de consommation de la population de Grecs âgés, en légumes, légumineuses, fruits frais, fruits à coques, produits, céréales, toute viande, alcool et le rapport AGMI/AGS. Un point était attribué quand l'apport du composant était supérieur ou égal à la médiane et aucun point quand il était inférieur, sauf pour la viande, les produits laitiers où le code est inversé, et pour l'alcool où le point est donné pour la valeur intermédiaire, les valeurs supérieures et inférieures n'ayant aucun point.

Pour être appliqué aux populations non méditerranéennes, ce score a été modifié (mMed-Score) (Trichopoulou *et al.*, 2005). En effet si le rapport AGMI/AGS reflète essentiellement l'apport d'huile d'olive dans les pays méditerranéens, il correspond plutôt à l'apport en viande dans les pays Nord-Européens et Nord-Américains. Pour introduire la consommation d'huiles végétales, il a été transformé en rapport AGPI/AGS, en mettant ainsi de côté l'huile d'olive. Par ailleurs, le score était appliqué pour des apports en relation avec la médiane de consommation de la population

considérée et non de la population méditerranéenne de référence. Ainsi, quantitativement et qualitativement (par l'absence d'huile d'olive) ce score n'était plus vraiment méditerranéen pour les populations non-méditerranéennes (Hoffman et Gerber, 2013). De ce fait, d'autres adaptations ont été apportées au Med-Score.

Le score méditerranéen alternatif, aMed-score, a gardé le même système de notation ainsi que le rapport AGMI/AGS mais a modifié la liste des composants : les pommes de terre sont exclues du groupe des légumes, les fruits frais (incluant les jus de fruits) et les fruits à coque forment deux composants distincts, le groupe des produits laitiers est supprimé, seules les céréales complètes sont prises en compte, le composant viande est uniquement fait de viande hors volaille et transformée, 1 point est alloué à une consommation d'alcool située entre 5 et 15 g/j (Fung *et al.*, 2006).

Le score méditerranéen relatif (Buckland *et al.*, 2010), rMed-score, a calculé le score de chaque composant (sauf l'alcool) en retenant comme critère l'apport des aliments en g/1000 kcal/j, qui était divisé en tertiles. Chaque tertile des composants jugés positifs, c'est-à-dire les légumes (sans pommes de terre), les légumineuses, les fruits avec les fruits à coque et sans les jus de fruits, les céréales et le poisson (frais et congelés mais pas transformés) reçoit un score de 0 à 2 pour les tertiles 1, 2 et 3 respectivement. Le score est inversé pour la viande et les produits laitiers. L'huile d'olive est introduite qualitativement avec un score de 0 pour les non-consommateurs et 1 pour les consommateurs. Une consommation modérée d'alcool (5 à 25 g pour les femmes et 10 à 50 g pour les hommes) correspond à un score de 2.

Ces diverses adaptations rendent compte de la difficulté d'appliquer un score *a priori* à des populations de cultures alimentaires différentes, comme mis en évidence récemment (Jacobs *et al.*, 2015) et suggèrent ainsi l'intérêt des profils nutritionnels *a posteriori*.

1.4.5.2 Typologies définies a posteriori

Pour cette technique, on part de données nutritionnelles qualitatives et quantitatives collectées dans une population pour mettre en évidence les éventuelles typologies alimentaires identifiables dans cette population.

Plusieurs techniques statistiques peuvent être utilisées. L'analyse en correspondances multiples met en relation une variable (maladie : oui/non) avec une série d'autres variables en quantités binaires (par exemple nutritionnelles \geq ou $<$ à la médiane de consommation de cette population). La représentation graphique montre la correspondance entre la variable maladie et un ensemble d'aliments d'une part, et la variable absence de maladie avec un autre ensemble d'aliments, d'autre part. Il s'agit d'une technique descriptive qui ne permet pas de mesurer la probabilité de l'association.

L'analyse en composante principale (ACP) est la technique la plus utilisée. Elle identifie des typologies qui sont la combinaison linéaire de variables alimentaires corrélées, caractérisées par les coefficients de leur poids (*factor loadings*), qui peuvent être positifs ou négatifs. Les aliments ou groupes d'aliments qui ont les facteurs les plus élevés dessinent la typologie alimentaire. Chacune des typologies est en principe indépendante des autres mais il est possible qu'il y ait des recouvrements. L'analyse par clusters ne présente pas cette limite : elle crée des groupes d'individus distincts et homogènes partageant les mêmes caractéristiques et totalement différents des autres groupes. On peut appliquer cette technique à d'autres variables, nutritionnelles par exemple, créant des clusters complètement différents les uns des autres (Bessaoud *et al.*, 2012).

Ces deux techniques permettent de quantifier l'association de la typologie alimentaire avec la maladie considérée. Pour chaque sujet, on calcule le score des facteurs correspondant à chaque typologie en additionnant la consommation de tous les groupes d'aliments pondérés par le poids du facteur de ces groupes d'aliments. Les valeurs des scores des typologie sont divisées en quantiles pour être analysées selon le modèle de Cox.

Les résultats sont donc spécifiques des populations, cependant on peut identifier des typologies fréquemment retrouvées avec des composants constants et d'autres qui dépendent des populations étudiées :

La typologie « Occidentale »

Composants constants : viande hors volaille et transformée, pommes de terre, céréales raffinées, produits laitiers entiers, beurre.

Composants variables selon les études : œufs, crème, pizzas et autres types de tartes, frites, mayonnaise, café, alcool.

La typologie « prudent/sain »

Composants constants : légumes, légumineuses, fruits, céréales complètes, poissons et fruits de mer.

Composants variables selon les études : volailles, produits laitiers demi-écrémés, huiles végétales, jus de fruits, consommation modérée de vin.

La typologie « Méditerranéenne »

Cette typologie correspond à la typologie « prudent/sain » associée à la consommation d'huile d'olive, de fruits à coque et à une consommation modérée de viande et de produits laitiers.

2 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de surpoids et d'obésité

2.1 Introduction

2.1.1 Définition

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme un excès de masse grasse pouvant entraîner des altérations de la santé³. L'obésité doit être considérée comme une maladie car elle peut mettre en cause le bien-être somatique, psychologique et social de l'individu. La définition de l'obésité repose sur des critères objectifs. La méthode de référence de mesure de la masse grasse est la DEXA (Dual energy X-Ray absorptiometry) mais, dans la pratique, on approche la mesure de la masse grasse par l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC est le rapport du poids (exprimé en kg) sur le carré de la taille (exprimée en m²). Chez l'adulte, les seuils définissant l'obésité ont été établis d'après les courbes de surmortalité. Un seuil de 30 définit l'obésité chez l'adulte. Entre 25 et 29,9 on parle de surpoids.

2.1.2 Epidémiologie

En 2012, 32,3 % des français de plus de 18 ans étaient en surpoids et 15 % présentaient une obésité. La prévalence de l'obésité a considérablement augmenté depuis 1997 où elle était de 8 % (ObEpi-Roche 2012). Parallèlement, on voit une augmentation de l'obésité massive (IMC \geq 40 kg/m²) passant de 0,3 % de la population en 1997 à 1,2 % en 2012. Les chiffres globaux masquent d'importantes inégalités territoriales en matière de prévalence de l'obésité : 13,2 % dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, 21,8 % dans la région Nord-Pas-de-Calais. Ces inégalités territoriales sont en grande partie liées aux inégalités sociales : lorsque les revenus sont inférieurs à 900 € par mois, la prévalence est de 25,6 %, lorsqu'ils sont supérieurs à 5 301 €, la prévalence est de 7 %. Enfin, si la prévalence de l'obésité augmente avec l'âge, jusqu'à 65 ans, il faut noter un effet générationnel ; plus les générations sont récentes, plus le seuil de prévalence de 10 % d'obésité est atteint précocement ; pour la génération née entre 1980 et 1986, cette prévalence est atteinte à l'âge de 28 ans alors que pour la génération née entre 1952 et 1958, elle n'est atteinte qu'à 45 ans. Ces chiffres laissent présager une augmentation croissante de l'obésité dans les 20 prochaines années.

2.1.3 Facteurs de risque

L'obésité est la conséquence d'un apport énergétique excédentaire par rapport aux dépenses. Si la génétique joue un rôle important dans le développement de l'obésité, comme en témoigne la prédisposition familiale, elle ne permet pas d'expliquer la spectaculaire progression de la prévalence de la maladie sous l'influence des évolutions environnementales de la société. Il faut, aujourd'hui, s'orienter vers un modèle explicatif d'interaction gènes-environnement dans lequel la susceptibilité à l'obésité est déterminée par des facteurs génétiques alors que son expression phénotypique dépend de facteurs environnementaux parmi lesquels le niveau socio-économique, l'alimentation, l'inactivité et le temps de sédentarité jouent un rôle essentiel.

³ <http://www.who.int/topics/obesity/fr/>

2.2 Analyse des relations entre le risque de surpoids, d'obésité et les consommations alimentaires

2.2.1 Produits animaux

2.2.1.1 Viande

Rapport australien

La relation entre la consommation de viandes et le poids n'a pas été étudiée dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Les résultats proviennent de cinq études prospectives réalisées sur trois cohortes. Dans les cohortes EPIC, l'étude de Vergnaud et collaborateurs rapporte une augmentation de poids annuelle de 71 g par 100 kcal supplémentaires apportées par la viande (Vergnaud *et al.* 2010). Assez curieusement, le lien le plus fort est observé avec la volaille et le moins fort avec la charcuterie. Ce lien paradoxal disparaît après exclusion des sujets qui sous-estiment leurs apports alimentaires, ce qui pourrait suggérer un biais : en effet, les sujets qui sous-estiment leurs apports sont majoritairement des sujets en surpoids et la viande est en général moins sous-déclarée par rapport à d'autres groupes d'aliments (Vergnaud *et al.* 2010). Romaguera, sur la même cohorte, constate que l'adhésion au régime méditerranéen mesurée par le *Mediterranean Diet Score* est associée à un gain de poids moindre. Cette liaison reste significative lorsqu'on l'étudie en enlevant chacun des composants du score d'adhésion au régime méditerranéen séparément sauf la viande, suggérant que le lien passe par la viande (Romaguera *et al.* 2010)

Bujnowski (Bujnowski *et al.* 2011), sur une cohorte américaine de 1 730 hommes suivis pendant dix ans, montre que la consommation de protéines animales est associée à un risque de surpoids : Par rapport au premier quartile (caractérisé par une consommation de 76 g de protéines animales par jour), l'OR est de 1,38 [1,09 - 1,76] pour le 2^e quartile, de 1,50 [1,16 - 1,96] pour le 3^e quartile et de 2,09 [1,55 - 2,81] pour le 4^e quartile.

Tucker rapporte chez des femmes une augmentation moyenne de poids de 2,03 kg sur vingt mois par portion supplémentaire (7 g/100 kcal) de protéines issues de viande (Tucker *et al.* 2014).

Sur la base des données des cohortes NHS, NHS II et HPFS, Mozaffarian *et al.* (Mozaffarian *et al.* 2011) ont montré que, sur quatre ans, l'augmentation de la consommation de viande hors volaille d'une portion par jour est associée, chez les hommes ou chez les femmes non obèses, à un gain de poids de 400 g pour les viandes transformées et de 425 g pour les viandes non transformées. Dans cette dernière étude, contrairement aux précédentes, les résultats ne sont pas ajustés sur l'apport énergétique.

Aucune méta-analyse n'a été identifiée sur ce sujet.

Conclusion

Les résultats de l'ensemble des études suggèrent que la consommation de viande augmente le risque de prise de poids. Toutefois, il est difficile de trouver une explication. En effet, les viandes sont riches en protéines, dont le pouvoir satiétant est élevé, mais le terme viande recouvre des produits très variés ; certaines viandes ont une densité énergétique élevée du fait de leur teneur en lipides mais ce n'est pas le cas de toutes les viandes. Il se peut également que les résultats sur ce groupe alimentaire soient sujets à des biais de déclaration.

2.2.1.2 Poisson

Rapport australien

La relation entre la consommation de poisson et le poids n'a pas été étudiée dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Les deux seules études prospectives identifiées ont porté sur la cohorte EPIC. L'une concerne l'augmentation du tour de taille (Jakobsen *et al.* 2012) et l'autre l'augmentation de poids (Jakobsen *et al.* 2013). Les résultats montrent, avant l'ajustement sur l'apport d'énergie, un effet dans le sens d'une diminution de poids modérée chez l'homme comme chez la femme pour une augmentation de l'apport de poisson maigre de 10 g/jour. L'effet n'était pas significatif pour la consommation de tout type de poisson ou la consommation de poisson gras. Lorsqu'on ajuste sur l'apport d'énergie, une augmentation de la consommation de poisson, quelle qu'elle soit, était associée à une augmentation modérée du poids chez la femme et l'effet n'était pas significatif chez l'homme. Les résultats sont similaires avec le tour de taille. Le fait que chez la femme la consommation de poisson maigre soit liée à une perte de poids en l'absence d'ajustement sur l'énergie suggère qu'il est consommé en substitution à d'autres aliments.

Aucune méta-analyse n'a été identifiée sur ce sujet.

Conclusion

Il n'y a pas suffisamment d'informations pour conclure sur le lien entre la consommation de poisson et la prise de poids.

2.2.1.3 Lait et produits laitiers

Rapport australien

Sur la base de données issues de trois études de cohorte, de deux revues et d'une étude d'intervention, le rapport australien a conclu à l'absence d'association entre la consommation de produits laitiers et les changements de poids (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Les résultats des trois études prospectives disponibles sont assez complexes à analyser.

La première étude montre, sur un suivi de quinze ans, que, dans les modèles avec ajustement sur l'apport énergétique, les sujets ayant une consommation totale de produits laitiers supérieure à trois portions par jour ($p = 0,04$) et une consommation de yaourts supérieure à trois portions par semaine ($p = 0,03$) étaient associées à un gain de poids annuel moindre que ceux ayant une consommation inférieure (Wang *et al.* 2014).

Dans les cohortes des professionnels de santé américains (NHS, NHS II et HPFS), Mozaffarian *et al.* ont étudié la relation entre les changements de consommation de produits laitiers (augmentation d'une portion) pendant quatre ans et le gain de poids sur la même période. Les résultats n'ont pas été ajustés sur l'apport énergétique, et montrent uniquement un lien entre la consommation de yaourts et une perte de poids. Cette étude ne met pas en évidence d'association entre la consommation des produits issus du lait, ou des produits laitiers allégés en graisse et la prise de poids (Mozaffarian *et al.* 2011).

Vergnaud *et al.*, dans la population SU.VI.MAX, ont trouvé une association inverse entre la consommation de yaourts à l'inclusion et le gain de poids chez l'homme en surpoids mais une

association positive chez la femme de poids normal (Vergnaud *et al.* 2008). L'ajustement ou non sur l'énergie ne modifie pas cette relation. Ces résultats soulignent l'intérêt, dans les études portant sur le poids, d'analyser les motivations à consommer un aliment, la consommation de yaourts, par exemple, s'inscrivant dans une démarche différente chez l'homme et chez la femme.

Méta-analyses

Trois méta-analyses ont porté sur l'effet des produits laitiers sur le gain de poids. Deux méta-analyses (Chen *et al.* 2012 ; Abargouei *et al.* 2012) incluent des essais contrôlés avec des apports fixés de produits laitiers, avec ou sans restriction énergétique.

La première (Chen *et al.* 2012) a inclus 29 études d'intervention randomisées et a conclu que la consommation de produits laitiers n'entraîne pas de perte de poids. Toutefois, il existe une grande hétérogénéité ($I^2 = 86,3\%$) qui amène à analyser séparément les essais s'accompagnant de restriction énergétique des autres. On constate ainsi qu'un apport supplémentaire de produits laitiers est associé à une diminution de poids uniquement dans un contexte de restriction énergétique ou pour les études de court terme (durée inférieure à un an).

La deuxième méta-analyse incluant 16 études a abouti à la même conclusion (Abargouei *et al.* 2012).

La troisième méta-analyse, qui a exclu les études s'accompagnant de restriction énergétique, a conclu à une association entre la consommation de produits laitiers, allégés en graisses ou non, et la prise de poids (0,60 kg [0,30 - 0,90], $p < 0,0001$) (Benatar, Sidhu, et Stewart 2013).

Conclusion

L'ensemble de ces études suggère que, chez les sujets en surpoids en restriction énergétique, la consommation de produits laitiers est associée à une perte de poids plus importante. Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale. Il n'y a pas d'effet démontré chez les sujets normo-pondéraux.

2.2.2 Produits végétaux

2.2.2.1 Fruits et légumes

Rapport australien

Cinq études de cohorte et quatre études cliniques randomisées et contrôlées ont été prises en compte dans le rapport australien. Selon ce rapport, la consommation de fruits comme celle de légumes est associée à un risque réduit de gain de poids et d'obésité. En réalité, une seule étude est en faveur de ce résultat et les RCT concernaient des sujets cherchant à perdre du poids (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Quatre études prospectives ont été retenues par le SGT (Mozaffarian *et al.* 2011 ; Aljadani *et al.* 2013 ; Buijsse *et al.* 2009 ; Vergnaud *et al.* 2012), deux d'entre elles (Buijsse *et al.* 2009 ; Vergnaud *et al.* 2012) portant sur les données de la cohorte EPIC.

La première, qui concerne une cohorte un peu moins importante que les trois autres, ne différencie pas les résultats selon le sexe et ne prend pas en compte l'apport énergétique comme facteur d'ajustement (Buijsse *et al.* 2009). Dans cette étude, après un suivi moyen de 6,5 ans, une augmentation quotidienne de 100 g de la consommation de **légumes** à l'inclusion est associée à une diminution de poids (-19 g/ an [-33 ; -5]), avec un effet plus important chez ceux qui ont arrêté de fumer pendant le suivi.

Dans l'étude de Vergnaud (Vergnaud *et al.* 2012), sur un suivi de huit ans et pour la même augmentation de consommation de **légumes** (100 g/j), cet effet n'est retrouvé que chez les hommes (-71 g [-133 ; -10]), avant ajustement sur l'énergie, mais disparaît après ajustement sur l'énergie.

Des résultats identiques sont retrouvés pour la consommation de **fruits** : association entre la consommation de fruits et la perte de poids (-16 g [-22 ; -10]) sans ajustement (Buijsse *et al.* 2009). L'effet est également retrouvé chez les hommes dans l'étude de Vergnaud, avant ajustement sur l'énergie (-15 g [-28 ; -2]) mais pas chez les femmes ; toutefois, chez ces dernières, une interaction avec l'âge (effet chez les plus de 50 ans), l'IMC (< 25) et l'arrêt du tabac a été mise en évidence (Vergnaud *et al.* 2012).

Dans l'étude de Mozaffarian (Mozaffarian *et al.* 2011) portant sur les trois cohortes des professionnels de santé américains, la prise de poids sur quatre ans était liée négativement à une augmentation d'une portion de la consommation de **fruits** sur la même période (-0,22 kg [-0,29 ; -0,16]).

Dans une population féminine australienne suivie sur six ans, Aljadani *et al.* (Aljadani *et al.* 2013) ont étudié les relations entre la qualité de l'alimentation et la prise de poids. Les données montrent que les sujets dans le tertile supérieur pour le score global des recommandations alimentaires et pour l'index **fruits et légumes** avaient une variation de poids inférieure par rapport à ceux qui étaient dans le tertile le plus bas : respectivement (-1,6 kg [-2,7 ; -0,6]) et (-1,6 kg [-2,4 ; -0,3]).

Conclusion

Les résultats de l'ensemble des études suggèrent que la consommation de fruits et de légumes diminue le risque de prise de poids. Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure à une relation de cause à effet.

Cet effet potentiel serait lié au fait que l'apport en fruits et légumes contribue à baisser la densité énergétique de l'alimentation.

2.2.2.2 Céréales

Rapport australien

Deux méta-analyses, huit études randomisées et contrôlées et une étude prospective ont été prises en compte dans le rapport australien : la consommation de trois à cinq portions de céréales par jour est associée à un risque réduit de gain de poids. Toutefois, la plupart des RCT étaient réalisées dans le cadre d'une restriction énergétique et ne considéraient que les céréales complètes. Les auteurs ont précisé qu'il n'y a pas assez de données pour émettre une conclusion relative aux céréales raffinées (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Dans l'étude portant sur les trois cohortes de professionnels de santé américains, Mozaffarian *et al.* (Mozaffarian *et al.* 2011) constatent que l'augmentation d'une portion de céréales complètes par jour est associée à une diminution de poids sur quatre ans (-0,17 kg [-0,22 ; -0,11]), alors que l'augmentation d'une portion de céréales raffinées est associée à une augmentation de poids (0,18 kg [0,13 - 0,26]).

Méta-analyse

La méta-analyse de Pol (Pol *et al.* 2013), ne porte pas sur l'effet des céréales mais sur la comparaison entre céréales complètes et céréales raffinées. Elle inclut 26 essais randomisés et conclut à une absence d'effet des céréales complètes sur le poids par rapport aux céréales

raffinées (0,06 kg [-0,09 - 0,20]) excepté pour le riz (complet *versus* raffiné) (-1,10 kg [-2,06 ; -0,14]).

Conclusion

Sur la base des résultats de ces études, les données sont insuffisantes pour conclure sur les associations entre les céréales (complètes ou raffinées) et la prise de poids. Les données suggèrent en outre une absence de différence entre ces deux types de céréales.

2.2.3 Boissons sucrées

Rapport australien

Sur la base des données de cinq études prospectives et de deux méta-analyses, les auteurs indiquent que la consommation de boissons sucrées est associée à un risque augmenté de gain de poids chez adultes et enfants (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

A partir de la même étude prospective qui regroupe les trois cohortes de professionnels de santé américains, deux publications ont été faites (Mozaffarian *et al.* 2011 ; Pan, Malik, *et al.* 2013) rapportant le changement de poids sur quatre ans en lien avec des changements de consommation de boissons. Les résultats de Pan (Pan, Malik, *et al.* 2013) sont les plus détaillés. Pour une augmentation de consommation d'un verre par jour de boissons sucrées, l'augmentation de poids sur quatre ans est de 0,36 kg (0,24 - 0,48) ; elle est de 0,22 kg (0,15 - 0,28) pour une augmentation de la consommation d'un verre de jus de fruits.

Par contre, l'augmentation de la consommation d'autres boissons est associée à une perte de poids : eau -0,13 kg (-0,17 ; -0,08), café -0,14 kg (-0,19 ; -0,09), thé -0,03 kg (-0,05 ; -0,01), boissons édulcorées -0,10 kg (-0,14 ; -0,06) ; l'augmentation de la consommation de lait, qu'il soit écrémé ou entier, n'a pas d'effet sur le poids.

Méta-analyses

Le SGT a exclu la première méta-analyse qui mélangeait les aliments et les boissons sucrées (Te Morenga, Mallard, et Mann 2013). La seconde incluait 20 articles chez l'enfant (15 études de cohorte et 5 études d'intervention (RCT)) et 12 articles chez l'adulte (7 études de cohorte et 5 études d'intervention) (Malik *et al.* 2013). Les études de cohorte tout comme les études d'intervention concluent à un risque augmenté de prise de poids pour une augmentation d'une portion de boissons sucrées par jour, chez l'enfant comme chez l'adulte. Les auteurs ont également estimé que la consommation de chaque portion quotidienne (de 240 mL) était associée à un gain pondéral de 0,22 kg/an chez l'adulte et à un gain d'IMC de 0,07 kg/m²/an chez l'enfant et l'adolescent. La plupart des études prospectives n'étaient pas ajustées sur l'apport énergétique.

Conclusion

Les études récentes confirment les conclusions du rapport australien. La consommation de boissons sucrées est associée de façon convaincante à une prise de poids chez l'enfant comme chez l'adulte. L'hypothèse couramment avancée est que les boissons sucrées viennent s'ajouter, sans compensation totale, à l'énergie apportée par le reste de l'alimentation, entraînant ainsi une augmentation des apports caloriques totaux.

2.2.4 Boissons alcoolisées

Rapport australien

La relation entre le poids et la consommation de boissons alcoolisées n'a pas été étudiée dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

La revue bibliographique du SGT a identifié quatre études prospectives.

Wannamethee et Shaper (Wannamethee et Shaper 2003) trouvent, dans une cohorte d'hommes de 40 à 59 ans, un gain de poids sur cinq ans de $1,53 \pm 0,13$ kg pour des consommations supérieures à 20 unités par semaine, (environ 30 g/j) vs $0,87 \pm 0,1$ kg pour les non buveurs/buveurs occasionnels. L'apport énergétique n'est pas étudié dans cette étude, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Chez des femmes d'environ 37 ans au début de l'étude (Wannamethee *et al.* 2004), il a été mis en évidence une relation en U entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de prise de poids, qui tendait à augmenter pour des consommations d'alcool supérieures à 30 g par jour alors que pour les consommations dites modérées le risque de prise de poids était diminué par rapport aux abstinences. Par ailleurs, le risque de prise de poids était plus élevé chez les femmes âgées de moins de 35 ans qui consomment plus de 30 g/j d'alcool (1,6 [1,03 - 2,61]) (Wannamethee *et al.* 2004).

Dans une seconde étude réalisée chez des femmes plus âgées (âge moyen 54,9 ans au début du suivi), Wang *et al.* (Wang *et al.* 2010) ont trouvé que le risque relatif de surpoids ou d'obésité diminue lorsque la consommation d'alcool augmente, le risque étant le plus faible (RR = 0,29) pour les consommations d'alcool supérieures à 30 g/j.

Dans ces deux études, les résultats étaient ajustés sur l'apport d'énergie hors alcool.

L'étude la plus récente (Mozaffarian *et al.* 2011) s'intéresse aux changements de poids reliés aux changements d'habitudes dans les trois cohortes des professionnels de santé américains. Les ajustements réalisés ne comprennent pas l'énergie. Les auteurs ont trouvé que l'augmentation de la consommation d'alcool est associée à un gain de poids, mais ce gain de poids est plus élevé dans la NHS où les femmes sont plus âgées (+0,26 kg [0,22 ; 0,30] par verre) que dans les deux autres cohortes de femmes plus jeunes NHS II (+0,15 kg [0,08 ; 0,22]) ou d'hommes HPFS (+0,14 kg [0,1 ; 0,19]).

Méta-analyses

Une méta-analyse a été identifiée par le SGT (Bendsen *et al.* 2013). Elle comportait 35 études d'observation et 12 études d'intervention. Les auteurs ont rapporté que, pour les études d'observation, l'hétérogénéité des résultats ne permettait pas de méta-analyse. Deux méta-analyses ont été réalisées uniquement sur les études expérimentales. La première incluait quatre études comparant les effets de la consommation de bière à la consommation de boissons non alcoolisées et concluait à une absence de différence. La deuxième comparait bière avec et sans alcool et concluait à une prise de poids moindre avec des bières sans alcool (six études). Il faut noter que ce travail était subventionné par les professionnels de la bière.

Conclusion

Chez l'homme la consommation d'alcool est associée, de façon probable, à un gain de poids. L'hypothèse avancée repose sur le fait que les boissons alcoolisées viennent s'ajouter sans compensation totale à l'énergie apportée par le reste de l'alimentation. Chez la femme, il est difficile de conclure étant donnée l'hétérogénéité des résultats.

2.2.5 Autres aliments

Une étude prospective de six ans sur environ 16 000 participants a montré une relation dose réponse entre la fréquence de consommation de chocolat à l'insertion et l'augmentation de l'IMC : 0,26 kg/m² (0,08 - 0,44) pour une consommation une à trois fois par mois et 0,39 kg/m² (0,23 - 0,55) pour une consommation une fois par semaine (Greenberg et Buijsse 2013).

2.2.6 Typologies alimentaires

2.2.6.1 Typologies alimentaires définies *a priori*

Quatre études ont considéré la relation entre le gain de poids et des scores de qualité globale de l'alimentation prédéfinis dans différentes populations (européenne, américaine, australienne).

La première réalisée dans la population SU.VI.MAX a mis en évidence de lien entre 6 scores définissant des alimentations « prudentes » (tel que le diet quality index international) et le risque de devenir obèse chez les hommes uniquement. L'absence de relation chez les femmes est probablement liée au fait que cette population a, de manière générale, une alimentation à l'inclusion de qualité correcte (Lassale *et al.* 2012).

Dans l'étude de Romaguera *et al.* sur la population EPIC-Panacea, l'association inverse trouvée entre l'alimentation méditerranéenne, évaluée par le score Mediterranean Dietary Pattern (MDP), et le poids disparaît lorsque l'on exclut la viande du score (Romaguera *et al.* 2010).

La troisième étude a été réalisée dans une population de femmes noires américaines suivies pendant seize ans et a étudié la relation entre deux scores aHEI (alternate Heath Eating Index) et DASH et le risque d'obésité. Elle n'a pas trouvé de relation sur l'ensemble de la cohorte. Toutefois lorsque l'IMC était normal à l'inclusion, il existait une relation entre celui-ci et le score DASH uniquement (HR 1^{er} quintile vs 5^e quintile : 0,68 [0,53 - 0,88]). Dans la même étude, le risque d'obésité était également étudié en prenant séparément les aliments qui composent les scores. Une relation a été retrouvée chez les femmes dont le poids était normal à l'inclusion, uniquement avec la viande, avec un risque de prise de poids plus faible pour les faibles consommateurs 19 g/jour et les forts consommateurs 100 g/j (HR 0,74 [0,56 - 0,97]) (Boggs *et al.* 2013).

Enfin, dans l'étude d'Aljadani (Aljadani *et al.* 2013) sur la population de femmes australiennes suivies pendant six ans, les femmes dans le tertile supérieur pour le score global des recommandations alimentaires avaient une variation de poids inférieure (-1,6 kg [-2,7 ; -0,6]) par rapport à celles qui étaient dans le tertile le plus bas.

2.2.6.2 Typologies alimentaires définies *a posteriori*

Une seule étude a été réalisée sur les typologies alimentaires définies *a posteriori*. Elle a porté sur la même cohorte de femmes américaines que celle utilisée pour l'étude *a priori*, mais le suivi était plus court (quatorze ans au lieu de seize). Cette étude a identifié deux types d'alimentation : une nommée « fruits et légumes » et une autre « aliments frits/viande » et a constaté que le second type était associé à un gain de poids s'il est maintenu pendant le suivi de l'étude. Dans ce type d'alimentation, le facteur de pondération pour la viande hors volaille était le plus fort (0,53) suivi par celui des viandes transformées (0,49) (Boggs *et al.* 2011).

Conclusion

Le nombre d'études sur les typologies alimentaires définies *a priori* généralement considérées comme favorables à la santé en termes de réduction de risque des maladies chroniques (MD-S, DASH, aHEI) est limité mais suggère que ces types d'alimentation sont associés à un risque de

prise de poids plus faible. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure de façon plus catégorique. On manque d'éléments pour conclure à partir d'une seule étude de typologies alimentaires définies *a posteriori*.

2.3 Discussion

L'étude de la relation entre la consommation d'aliments et l'évolution du poids doit être discutée en fonction de différents problèmes méthodologiques.

- La prise de poids est la conséquence d'un bilan énergétique positif quel que soit le type d'aliments ; les résultats doivent être considérés à la fois avec ajustement et sans ajustement sur l'apport énergétique car les informations sont complémentaires.
- Les résultats reposent soit sur la consommation à l'inclusion de l'aliment et ne prennent pas en compte des modifications du mode de vie qui peuvent survenir pendant le suivi, soit sur des changements de consommation d'aliments lors du suivi. Or ces changements peuvent refléter des changements plus globaux du mode de vie que les ajustements réalisés ne peuvent pas obligatoirement mettre en évidence.
- La sous-estimation des apports alimentaires représente un biais important dans les études de consommation ; elle est liée au poids corporel (Lafay *et al.* 1997) et porte principalement sur les aliments de grignotage (Lafay *et al.* 2000). C'est ainsi que le lien entre la consommation de boissons sucrées et le risque de surpoids ou d'obésité est plus fort lorsque l'on ne considère que les sujets ne sous-estimant pas leur apport énergétique total (déterminés par la technique de l'eau doublement marquée) (Emond *et al.* 2013).
- Le comportement alimentaire peut également influencer la prise de poids. Ces aspects comportementaux seront analysés ultérieurement dans le cadre d'une expertise spécifique.

2.4 Conclusion sur le surpoids et l'obésité

Seules les boissons sucrées sont associées de façon convaincante à un risque augmenté de prise de poids. Cet effet pourrait s'expliquer par le fait qu'un apport énergétique consommé sous forme liquide serait peu pris en compte dans la régulation de l'apport énergétique. Cette explication vaut également pour la consommation de boissons alcoolisées. Toutefois ces dernières sont associées à un risque probable de prise de poids chez l'homme uniquement. Les données publiées chez la femme ne permettent pas d'arriver à une conclusion.

Les données suggèrent que la consommation de viande est associée à un risque augmenté de prise de poids, bien qu'elles soient insuffisantes pour conclure à une relation de cause à effet. Les résultats obtenus lorsque la viande est étudiée en tant que groupe sont cohérents avec les études portant sur les typologies alimentaires. Toutefois, il est difficile de trouver un mécanisme, la viande représentant une catégorie d'aliments très hétérogène notamment en ce qui concerne la densité énergétique. Les données suggèrent que la consommation de fruits et légumes est associée à un risque diminué de prise de poids bien qu'elles soient insuffisantes pour conclure à une relation causale. Cet effet potentiel s'expliquerait par le fait que la consommation de fruits et légumes contribue à diminuer la densité énergétique de l'alimentation et donc l'apport énergétique total.

Les données concernant les produits céréaliers et les produits laitiers ne permettent pas de conclure à un lien, quel qu'en soit le sens, de ces groupes d'aliments avec le poids pour les sujets normo-pondéraux.

Tableau 4. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque d'obésité

Degré de certitude	Groupe d'aliments ou boissons	Nature de l'association avec le risque d'obésité
Convaincant	Boissons sucrées	Risque augmenté de prise de poids
Probable	Boissons alcoolisées	Risque augmenté de prise de poids chez l'homme
Données suggestives mais limitées⁴	Fruits et légumes	Risque diminué de prise de poids
	Produits laitiers	Perte de poids plus importante lors de la restriction énergétique chez les sujets en surpoids
	Viande	Risque augmenté de prise de poids
Insuffisant	Produits céréaliers	Pas de relation définie
	Poisson	Pas de relation définie
	Produits laitiers	Pas de relation définie chez les sujets normopondéraux

⁴ Les données suggèrent une association mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

3 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de diabète de type 2

3.1 Introduction

3.1.1 Définition

Le diabète de type 2, forme la plus fréquente du diabète (plus de neuf cas sur dix chez les adultes), se manifeste par une hyperglycémie liée à une insulino-résistance et à un déficit de la sécrétion d'insuline, ces risques augmentant fortement avec l'avancée en âge⁵. Lorsque la glycémie n'est pas équilibrée par des mesures hygiéno-diététiques ou des traitements (injection d'insuline ou antidiabétiques oraux), il comporte un risque élevé de complications graves, caractérisées par des atteintes du système vasculaire, qu'il s'agisse du risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou d'atteinte des reins, du système nerveux périphérique et de la rétine. Ces complications sont relativement fréquentes, souvent invalidantes, et constituent, pour certaines d'entre elles, les causes de mortalité liée au diabète.

3.1.2 Epidémiologie

Actuellement, il est estimé qu'environ 5 % de la population adulte est touchée par le diabète, ce qui représente plus de 3 millions de personnes en France (Fagot-Campagna *et al.* 2010). Parmi elles, une sur cinq n'est pas avertie de cette situation, faute de dépistage systématique et régulier. Cette pathologie, d'après les données de l'Assurance maladie sur le diabète traité pharmacologiquement, est en forte augmentation depuis au moins le début des années 2000 en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation de la fréquence de l'obésité depuis les années 1980 (facteur de risque majeur de diabète de type 2) et de l'amélioration de la survie des personnes diabétiques grâce à la prise en charge des complications. Il existe des variations régionales de la prévalence du diabète (avec notamment des prévalences particulièrement élevées dans les départements d'outre-mer), et un important gradient social selon les caractéristiques socio-économiques et l'origine migratoire des personnes, disparités qui sont cohérentes avec celles observées pour l'obésité. Des analyses de projection publiées en 2006 fournissaient un nombre de personnes diabétiques en France en 2016 de l'ordre de 2,8 millions (Bonaldi, Romon, et Fagot-Campagna 2006). Cette estimation, déjà dépassée au début des années 2010, a incité les pouvoirs publics à mettre en œuvre des actions de prévention et d'amélioration de la prise en charge.

3.1.3 Facteurs de risque

Compte tenu de la physiopathologie du diabète de type 2, l'implication de l'alimentation (et de l'activité physique) a été étudiée depuis de nombreuses années et, d'une façon générale, celle de différents indicateurs du mode de vie (tabagisme, sédentarité, consommation d'alcool) qui ont pour

⁵ Le diabète de type 1 (dû à la destruction des cellules bêta du pancréas) et le diabète gestationnel (intolérance au glucose pendant la grossesse, le plus souvent transitoire) n'ont pas été abordés dans la revue de la littérature présentée ici.

point commun de coexister avec une forte corpulence, notamment l'obésité abdominale, et l'hypertension artérielle. Le syndrome métabolique, qui constitue souvent un stade intermédiaire avant l'apparition du diabète, touche 15 à 20 % de la population en France selon les définitions (Vernay *et al.* 2013). Les hommes sont, par ailleurs, plus vulnérables que les femmes (hormis dans les départements d'outre-mer) et les personnes de certaines origines ethniques semblent plus susceptibles de développer un diabète (femmes du Maghreb, Indiens d'Amérique, Latino-Américains, etc.) pour des raisons combinées de génétique et de mode de vie. Les antécédents familiaux de diabète constituent également un facteur de risque important (Fagot-Campagna *et al.* 2010).

Quelques essais contrôlés de prévention primaire majeurs ont été publiés au cours des années 1990-2000 et ont fait l'objet de déclaration de consensus, de la part des sociétés savantes au niveau international, concernant les recommandations de prévention (American Diabetes Association *et al.* 2008). Est traitée ici la bibliographie disponible sur la période 2010-2013, portant sur les études d'observation qui ont analysé, chez les adultes, les relations entre les consommations de groupes d'aliments et le risque de diabète de type 2.

3.2 Éléments de méthode

La recherche bibliographique de 2009 à 2013 a identifié 1 375 articles, éditoriaux et lettres de commentaire. Après l'examen des résumés, moins de 10 % des articles ont été retenus et analysés dans le détail de leur texte, les autres ayant été éliminés pour les raisons suivantes : études portant sur des sujets hors du champ étudié, études n'étant pas des études d'observation longitudinales, études présentant des qualités manifestement insuffisantes (études transversales⁶, nombre de sujets très faible, revues inaccessibles...), références correspondant à des éditoriaux ou commentaires. Au final, 69 publications ont été présentées dans le détail concernant le risque de diabète de type 2 en relation avec les apports alimentaires. De plus, a été également analysée une douzaine de publications portant sur les populations asiatiques afin d'apporter un éclairage complémentaire sur l'interprétation des résultats rapportés dans les populations occidentales.

Dans l'analyse des relations entre alimentation et diabète de type 2, quelques éléments méthodologiques sont particulièrement à prendre en considération.

Tout d'abord, le diagnostic de diabète au cours d'un suivi de cohorte repose souvent sur la déclaration des personnes incluses avec, si possible, une confirmation (questionnaire complémentaire, analyse biologique, étude des traitements pharmacologiques). Si des études de validation ont montré la pertinence de cette approche, il faut relever toutefois la sous-estimation de l'incidence du diabète, notamment avec les cas méconnus des personnes elles-mêmes : en prévalence, un cas sur cinq est méconnu par les personnes interrogées en France (Bonaldi *et al.* 2011). Cette méthode est problématique quand, à l'inclusion, l'identification des cas prévalents reste ainsi incomplète ; une confirmation biologique de l'absence de diabète reste préférable mais elle est rare dans les études sur de grands échantillons.

En ce qui concerne les ajustements, certaines études prennent en compte par défaut un ajustement sur la corpulence (IMC ou tour de taille), quand d'autres l'incluent dans les analyses

⁶ Dans le cas du diabète, contrairement à d'autres pathologies analysées dans ce rapport comme les cancers, les études transversales (d'observation ou cas-témoins) ne sont pas considérées comme valides pour l'analyse des facteurs de risque alimentaires de diabète. En effet, la connaissance d'un diabète implique des recommandations immédiates vers une modification souvent importante des habitudes alimentaires (contrôle de la glycémie) ce qui, dans la perspective d'une étude des facteurs de risque, biaise considérablement les estimations. Les études cas-témoins nichées, comme Epic-Interact, sont en revanche conservées.

pour étudier son effet dans l'association entre la consommation d'un groupe d'aliments et le risque de diabète. En effet, une forte corpulence est un facteur de risque majeur de diabète et apparaît fréquemment comme un facteur intermédiaire dans la relation entre la consommation alimentaire et le risque de diabète de type 2. La persistance d'une association statistiquement significative, malgré ce type d'ajustement, indique que la corpulence n'est que partiellement un facteur intermédiaire dans ce cas, et que d'autres facteurs intermédiaires peuvent expliquer l'association observée (cf. les mécanismes proposés pour chaque type d'aliments). Dans le cas contraire, même si l'effet de l'aliment sur la survenue d'un diabète passe par son rôle sur le poids, cela n'exclut pas l'importance de ce groupe d'aliments dans la prévention du diabète.

Les populations présenteraient des susceptibilités génétiques variables vis-à-vis du diabète. Il est donc important de prendre en compte, dans l'interprétation des résultats synthétisés ici, le fait que les risques de base de diabète peuvent varier d'une étude à l'autre. Ainsi, les « chances » de montrer une différence de risque ne sont pas de même ampleur selon les populations dans lesquelles les études sont conduites. Ce constat vaut également pour les cohortes pour lesquelles la participation repose sur des groupes volontairement très sélectionnés (professionnels de santé aux Etats-Unis, femmes de l'Education nationale en France) ou non (appel au volontariat par des campagnes médiatiques). Les écueils de la généralisation des résultats sont ainsi souvent signalés dans les limites des études.

S'agissant d'une maladie liée au vieillissement, et dont la physiopathologie est associée au risque de maladies cardiovasculaires d'une façon générale, le fait d'exclure les personnes présentant des antécédents de maladie chronique de cette nature est un critère de qualité des études à prendre en compte dans leur analyse.

Enfin, différents facteurs tels que le sexe, l'âge, la corpulence, le tabagisme peuvent agir comme des modificateurs de l'effet de la consommation de groupes d'aliments sur le risque de diabète. En dehors du sexe, ils ne sont que très rarement recherchés de façon systématique alors que cette démarche aiderait à comprendre l'existence ou non d'associations significatives, ou des niveaux d'association variables selon les sous-groupes.

D'autres éléments de méthode sont discutés au cours de la présentation détaillée des études. Pour chaque groupe d'aliments, les mécanismes qui ont fondé les hypothèses d'analyse et qui pourraient être impliqués dans les éventuelles associations rapportées dans la littérature sont brièvement présentés. Des études d'intervention de court terme documentent le plus souvent ces hypothèses sur les marqueurs du risque diabétique.

3.3 Analyse des relations entre le risque de diabète de type 2 et les consommations alimentaires

3.3.1 Produits animaux

3.3.1.1 Viande

Rapport australien

Le rôle de la consommation de viande dans le risque de diabète de type 2 n'a pas été retenu dans le rapport australien, faute de littérature disponible suffisante selon ses auteurs (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Pourtant, des études publiées sur la période 2004-2006 permettaient déjà de souligner un effet potentiellement délétère de la consommation de viande, lorsqu'elle est transformée notamment.

Etudes prospectives

Depuis 2010, sept études d'observation (Fretts *et al.* 2012 ; Lajous *et al.* 2012 ; Mannisto *et al.* 2010 ; Pan *et al.* 2011 ; Pan, Sun, Bernstein, *et al.* 2013 ; Steinbrecher *et al.* 2011 ; van Woudenberg *et al.* 2012) ont été publiées sur ce sujet. Ces études montrent pratiquement toutes des augmentations des niveaux de risque de diabète de type 2, d'une ampleur notable, avec la consommation de viande hors volaille et de viandes transformées. Ces études ont été conduites dans des contextes divers. Notamment, le groupe des « viandes transformées » ne regroupe pas tout à fait les mêmes types de viande selon les études et les pays (voir partie 1.4.3). A noter que les données françaises sur ce sujet sont concordantes pour ce qui concerne l'augmentation significative du risque de diabète de type 2 avec la consommation de viande transformée (HR = 1,30 [1,07 - 1,59] du 5^e quintile par rapport au 1^{er} quintile, après ajustement sur l'ensemble des covariables, y compris les apports en viande non transformée) (Lajous *et al.* 2012). La consommation de volaille n'était quant à elle pas associée à une augmentation du risque de diabète de type 2.

Une étude récente a analysé en particulier les risques associés aux changements de consommation (Pan, Sun, Bernstein, *et al.* 2013). Ainsi chez les personnes ayant diminué leur consommation de viande hors volaille depuis un niveau élevé vers un niveau modéré, le risque de diabète était diminué de 10 à 15 %, tandis que celles ayant augmenté leur consommation d'un niveau modéré vers un niveau élevé présentaient un risque plus élevé de diabète de 15 %. Les changements de niveaux de faible à modéré, ou de modéré à faible, ne montraient pas d'association significative avec le risque de diabète de type 2.

Méta-analyses

Depuis 2010, deux méta-analyses (Pan *et al.* 2011 ; Micha, Wallace, et Mozaffarian 2010) ont été publiées sur ce sujet.

Elles concluent également à une augmentation significative du risque de diabète de type 2 avec la consommation de viande hors volaille (transformée ou non) et de viande transformée. Par exemple, la méta-analyse la plus récente (Pan *et al.* 2011) a observé un HR de 1,19 [1,04 - 1,37] pour 100 g par jour additionnels de viande hors volaille, et de 1,51 [1,25 - 1,83] pour 50 g par jour additionnels de viande transformée. Notons que la méta-analyse de Micha (Micha, Wallace, et Mozaffarian 2010) n'a toutefois pas conclu à une augmentation significative du risque de diabète avec la consommation de viande hors volaille seule.

Mécanismes plausibles

Les mécanismes par lesquels la consommation de viande, en particulier la viande transformée et la viande hors volaille, serait associée à un risque plus élevé de diabète restent à démontrer. Différentes hypothèses ont été évoquées. Elles impliquent l'effet médiateur d'une corpulence élevée (voir partie 2.2.1.1), les apports en acides gras saturés, les phénomènes inflammatoires liés à la consommation de viande, les apports en fer (qui peut diminuer la sensibilité à l'insuline et promouvoir le stress oxydant), et la présence d'additifs et de conservateurs dans les viandes transformées.

Malgré les différences de classification des viandes entre les études et les pays (voir partie 1.4.3), les études rapportent des résultats qui sont cohérents entre eux. Concernant la viande non transformée, la question des modes de préparation devrait également être prise en compte dans les analyses, ce qui n'est jamais le cas dans les études, même les plus récentes.

Conclusion

Les études d'observation et les méta-analyses disponibles sont concordantes pour conclure à une augmentation du risque de diabète de type 2 probable avec la consommation de viande hors volaille et de viande transformée. Cette relation est en partie liée à la corpulence, mais après ajustement sur l'IMC, il persiste une association spécifique de la consommation de viande avec le risque de diabète de type 2.

3.3.1.2 Poisson

Rapport australien

La consommation de poisson n'a pas été prise en compte dans le rapport australien pour analyser l'association avec le risque de diabète de type 2 (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011). Jusqu'alors pourtant, quelques publications étaient disponibles à ce sujet (M. Kaushik *et al.* 2009 ; Meyer *et al.* 2001 ; Montonen *et al.* 2005 ; Schulze *et al.* 2003 ; Song *et al.* 2004 ; van Woudenberg *et al.* 2009). Elles montraient une augmentation de la glycémie suite à la consommation de poisson et, de façon incohérente entre les études, du risque de diabète de type 2 avec la consommation de poisson et/ou des apports en AGPI n-3, dans les populations occidentales en particulier.

Etudes prospectives

Entre 2010 et 2013, deux études d'observation ont été publiées à ce sujet, l'une portant sur des données de cohorte américaine (Djousse *et al.* 2011), l'autre sur les données de la cohorte Epic-Interact (Patel *et al.* 2012).

Une augmentation significative du risque de diabète de type 2 a été rapportée dans l'étude américaine (RR = 1,49 [1,30 - 1,70], entre le niveau de consommation le plus élevé de poisson et celui le plus faible (quintiles). Cette relation était cohérente avec celle observée concernant les apports en AGPI n-3 à longue chaîne d'origine marine (EPA et DHA), analysée dans la même publication (Djousse *et al.* 2011).

Dans les résultats de la cohorte européenne (Patel *et al.* 2012), aucune association n'était observée avec la consommation de poisson. Seule la consommation de crustacés était significativement associée à une augmentation du risque de diabète, sauf dans le modèle ajusté sur l'IMC. Par ailleurs, une réduction du risque limitée était mise en évidence concernant la consommation de poisson gras, mais aucune analyse n'a été fournie sur les apports en acides gras oméga-3 à longue chaîne dans cette publication pour confirmer ou non cette hypothèse. Les observations issues de la cohorte Epic-Interact sont à la limite de la signification statistique.

Méta-analyses

Sur la même période, cinq méta-analyses (utilisant le plus souvent les mêmes publications d'origine) ont été publiées (Wallin *et al.* 2012 ; J.H.Y. Wu *et al.* 2012 ; Xun et He 2012 ; Zheng *et al.* 1999 ; Zhou, Tian, et Jia 2012). Leurs conclusions sont très cohérentes entre elles par zone géographique :

- dans les pays occidentaux, en particulier aux Etats-Unis, plus la consommation de poisson est élevée, plus le risque de diabète de type 2 est élevé (Wallin *et al.* 2012 ; J. H. Y. Wu *et al.* 2012 ; Zheng *et al.* 1999 ; Zhou, Tian, et Jia 2012) ;
- cette relation n'est pas observée quand les analyses sont limitées aux études conduites en Europe (Wallin *et al.* 2012 ; Xun et He 2012) ;
- au contraire, dans les populations asiatiques, ce risque est diminué de façon significative lorsque la consommation de poisson augmente (Wallin *et al.* 2012 ; J. H. Y. Wu *et al.* 2012 ; Xun et He 2012 ; Zheng *et al.* 1999).

Dans la méta-analyse ayant pris en compte le plus grand nombre d'études prospectives (six en Amérique du Nord et deux en Europe), la multiplication du risque était de 1,38 (1,13 - 1,70) par portion de 100 g/j supplémentaire dans les pays d'Amérique du Nord et en Europe (J. H. Y. Wu *et al.* 2012). Une hétérogénéité résiduelle a été relevée ($I^2 = 70\%$), probablement liée aux résultats différents en Europe et Amérique du Nord comme mentionné précédemment.

Mécanismes plausibles

Les mécanismes évoqués pour comprendre cette relation sont relatifs à l'effet des AGPI n-3 à longue chaîne sur l'augmentation de la glycémie, en diminuant l'utilisation du glucose et en

augmentant la néoglucogénèse hépatique. Par ailleurs, les modes de préparation du poisson pourraient entrer en ligne de compte (fritures en particulier) bien qu'aucune étude n'ait jusqu'à présent documenté de façon fine cette implication éventuelle. Les AGPI n-3, peroxydés par la cuisson, pourraient causer un stress oxydant et une augmentation des composés pro-inflammatoires. Enfin, la teneur en métaux lourds et dioxines des poissons et des crustacés, pourrait également être impliquée dans cet effet délétère.

Limites

Comme pour la plupart des aliments, les associations rapportées ici peuvent être le fait d'une mauvaise appréciation des quantités ingérées (voir partie 1.4.3). En ce qui concerne le poisson, les caractéristiques nutritionnelles variables selon les types de poisson et leurs modes de préparation devraient également être pris en compte, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des études publiées sur la période étudiée. De même, l'ajustement sur l'ensemble de l'alimentation et d'autres facteurs de risque importants du diabète de type 2 est réalisé de façon très inégale selon les études. L'hétérogénéité des observations selon les continents, avec des résultats opposés, nécessite donc une documentation supplémentaire, en particulier en ce qui concerne les modes de préparation et les autres aliments associés à sa consommation.

Conclusion

La consommation de poisson semble être associée à un risque plus élevé de diabète de type 2 dans les populations occidentales, contrairement à ce qui est observé dans les populations asiatiques. Cette association est observée de façon homogène dans les études conduites aux Etats-Unis. En Europe, les données sont limitées et non concordantes.

3.3.1.3 Œufs

Rapport australien

Les œufs n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique dans le cadre du rapport australien faite d'un nombre d'études suffisant (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Deux études d'observation (Djousse *et al.* 2010 ; Radzeviciene et Ostrauskas 2012) ont été publiées entre 2010 et 2013 sur les relations entre consommation d'œufs et risque de diabète de type 2. L'une des deux études d'observation n'a pas été prise en compte dans l'analyse bibliographique en raison de faiblesses méthodologiques importantes (Radzeviciene et Ostrauskas 2012). L'étude d'observation qui a été conservée dans cette analyse, et qui portait sur des données d'une cohorte américaine (Djousse *et al.* 2010), concluait quant à elle à un risque inchangé de diabète de type 2 selon le niveau de consommation d'œufs. Cependant, cette étude portait sur une cohorte de personnes plutôt âgées au début du suivi (plus de 65 ans) par rapport à la plupart des études analysées ici.

Méta-analyses

Deux méta-analyses, qui portaient sur un nombre modeste d'études chacune (cinq à sept), ont mis en évidence un risque augmenté de diabète de type 2 lorsque la consommation d'œufs était plus élevée (Y. Li *et al.* 2013 ; Shin *et al.* 2013). Pour un incrément de 4 œufs par semaine, le risque de diabète de type 2 est ainsi augmenté de 30 %. Il n'existait pas d'hétérogénéité significative entre les études, ce qui laisserait penser que les modes de préparation et d'accompagnement interviennent peu dans cette relation. Pour autant, le recueil des données de consommation d'œufs souffre généralement d'une sous-estimation due à la difficulté de prendre en compte l'ensemble de la consommation, y compris dans les préparations.

Mécanismes plausibles

Quelques arguments physiopathologiques rendent intéressante l'étude de leur effet sur le risque de diabète de type 2. Leurs teneurs en cholestérol et acides gras saturés pourraient conduire à un

risque plus élevé de diabète, compte tenu des observations rapportées sur les niveaux de glycémie et des manifestations inflammatoires suivant leur ingestion.

Conclusion

Une augmentation du risque de diabète avec la consommation d'œufs est rapportée dans quelques études, mais les études disponibles depuis 2010 restent en nombre limité et leurs conclusions sont insuffisamment concordantes.

3.3.1.4 Lait et produits laitiers

Rapport australien

Le rapport australien conclut à une réduction du risque de diabète de type 2 avec la consommation d'au moins 1,5 portion par jour de produits laitiers (sans distinction sur leur nature) avec un niveau de preuve jugé satisfaisant (niveau C) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Les études citées rapportent des réductions de risque de diabète de type 2 de 10 % entre les plus forts et plus faibles consommateurs.

Depuis 2010, les associations de la consommation de produits laitiers avec le risque de diabète de type 2 ont été étudiées dans le cadre de trois méta-analyses (Aune, Norat *et al.* 2013 ; Gao *et al.* 2013 ; Tong *et al.* 2011) et de trois études d'observation (Malik *et al.* 2011 ; Margolis *et al.* 2011 ; Sluijs *et al.* 2012) sur des cohortes américaines et européennes.

Etudes prospectives

Les trois études d'observation publiées sur la période 2010-2013 ont mis en évidence une réduction significative du risque de diabète de type 2 avec la consommation de produits laitiers, de façon globale (Malik *et al.* 2011 ; Margolis *et al.* 2011), et en particulier pour ce qui concerne les yaourts (Margolis *et al.* 2011 ; Sluijs *et al.* 2012), les fromages (Sluijs *et al.* 2012) et les produits laitiers peu gras (ce groupe inclut des produits à teneurs variables en matières grasses : lait écrémé, demi-écrémé, et produits laitiers allégés en matières grasses ou à 0 % de matières grasses) (Margolis *et al.* 2011). Les ajustements complets pouvaient rendre ces relations non significatives d'un point de vue statistique, mais ces modèles ont été réalisés pour mieux identifier les nutriments potentiellement impliqués. L'ampleur de la réduction du risque est variable d'une étude à l'autre, probablement en lien avec les niveaux de consommation observés et le risque de diabète de type 2 dans la population observée. Enfin, l'une de ces études portait sur l'alimentation pendant l'adolescence (Malik *et al.* 2011), c'est-à-dire qu'elle reposait sur un interrogatoire rétrospectif. Toutefois, cette approche a été validée et les niveaux de consommation observés à l'âge adulte étaient pris en compte dans les ajustements.

Méta-analyses

D'après les trois méta-analyses (Aune, Norat *et al.* 2013 ; Gao *et al.* 2013 ; Tong *et al.* 2011), les apports totaux en produits laitiers étaient associés à une réduction du risque de diabète de type 2. La méta-analyse d'Aune, la plus complète (Aune, Norat *et al.* 2013), a par exemple montré un HR de 0,93 [0,87-0,99] pour chaque augmentation de 400 g par jour de produits laitiers, soit une réduction du risque plutôt modeste. Il y avait généralement peu d'hétérogénéité entre les études lorsque les produits laitiers étaient pris en compte globalement. De façon plus spécifique, la consommation de produits laitiers peu gras ou allégés (« low fat ») dans les trois méta-analyses, de yaourts (Aune, Norat *et al.* 2013 ; Gao *et al.* 2013 ; Tong *et al.* 2011) et de fromages (dans les deux méta-analyses qui les ont étudiés (Aune, Norat *et al.* 2013 ; Tong *et al.* 2011) était associée à une réduction significative du risque de diabète de type 2 de plus grande ampleur que celle rapportée pour la consommation totale de produits laitiers. Les consommations de lait et de produits laitiers riches en graisses n'étaient par contre pas associées à une réduction significative du risque de diabète de type 2. Il existait une forte hétérogénéité dans les méta-analyses pour certains de ces groupes, mais le nombre limité d'études empêche de conclure quant aux facteurs de variation qui ont pu induire cette hétérogénéité. L'une des méta-analyses a souligné que cette

réduction du risque serait significative uniquement chez les femmes (Tong *et al.* 2011), une autre indiquant que cette différence selon le sexe n'apparaissait qu'aux États-Unis (Gao *et al.* 2013).

Comme pour d'autres groupes d'aliments, il est nécessaire de signaler que ces études d'observation présentent des limites liées en particulier à la classification des aliments et à la prise en compte de l'ensemble des consommations de produits laitiers. Il existe des variations sur la composition des produits laitiers dans les différents pays, et la généralisation des observations est donc souvent entachée d'imprécision. Leur contribution dans les préparations culinaires devrait également être mieux prise en compte. Enfin, la définition de ce que sont les produits laitiers « *low fat* » et « *high fat* » n'est pas toujours ni claire ni homogène.

Mécanismes plausibles

Concernant les produits laitiers dans leur ensemble, les mécanismes éventuellement impliqués dans la prévention du diabète de type 2 sont relatifs à leurs teneurs en certains acides gras saturés, protéines, lactose, calcium, vitamine D et magnésium. Les apports totaux en acides gras saturés peuvent avoir un effet délétère sur le métabolisme glucidique et la résistance à l'insuline mais certains d'entre eux, comme l'acide pentadécanoïque et l'acide heptadécanoïque, ont aussi été associés à des niveaux de marqueurs cardiovasculaires plus favorables et à un moindre risque de diabète de type 2. La présence de certains probiotiques pourrait également jouer un rôle protecteur. Les facteurs médiateurs tels que l'obésité et l'hypertension artérielle, dont les risques pourraient eux-mêmes être diminués avec la consommation de produits laitiers, sont aussi à prendre en compte. Néanmoins, les résultats présentés sont généralement ajustés sur l'IMC, donc il est probable que cette médiation ne soit que partielle. Au total, cependant, les mécanismes impliqués restent imparfaitement compris malgré les nombreuses pistes explicatives.

Conclusion

Les informations disponibles jusqu'à récemment convergent pour conclure que la consommation de produits laitiers est associée à une réduction du risque de diabète de type 2 selon un le niveau de preuve pouvant être qualifié de « probable ».

L'interprétation des analyses séparées par type de produits laitiers est rendue complexe par l'hétérogénéité de la présentation des résultats, parfois incomplète, et faute de mécanismes clairement identifiés. La consommation de yaourts, de fromages et de produits laitiers peu gras ou allégés en matière grasse semble, de façon cohérente entre les études, associée à une réduction significative du risque de diabète. Ce constat rappelle, dans tous les cas, l'intérêt d'une consommation diversifiée de produits laitiers.

3.3.2 Produits végétaux

3.3.2.1 Fruits et légumes

Rapport australien

Dans le cadre du rapport australien, les consommations de fruits et légumes n'ont pas été retenues comme pouvant être associées à une réduction du risque de diabète (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011). Au moment de sa rédaction, peu d'études étaient alors concluantes et les résultats, souvent incohérents.

Entre 2010 et 2013 ont été publiés deux méta-analyses (Carter *et al.* 2010 ; Cooper, Forouhi, *et al.* 2012) et quatre articles originaux (Cooper, Forouhi, *et al.* 2012, Cooper, Sharp, *et al.* 2012 ; Muraki 2013 ; Mursu *et al.* 2014) portant sur des études d'observation, une des méta-analyses comportant également les résultats originaux d'une étude d'observation (Cooper, Forouhi, *et al.* 2012).

Etudes prospectives

Deux des quatre études d'observation ont été réalisées dans le cadre de la cohorte Epic, l'une dans l'ensemble de la cohorte (Cooper, Forouhi, *et al.* 2012) et l'autre limitée à la cohorte de

Norfolk (Cooper, Sharp, *et al.* 2012) ; les deux autres études ont été conduites respectivement en Finlande (Mursu *et al.* 2014) et aux Etats-Unis (Muraki *et al.* 2013). Dans une seule de ces études (Cooper, Sharp *et al.* 2012), les consommations totales en fruits et légumes, ou en l'un de ces groupes, étaient associées à une réduction significative du risque de diabète de type 2. Si, dans les autres études, une telle réduction n'a pas été montrée de façon globale, il existe en revanche une réduction significative du risque de diabète de type 2 : (i) avec certains sous-groupes de fruits (notamment les baies) et de légumes (légumes à feuilles vertes et légumes-racines) ; (ii) selon les niveaux d'ajustement qui, pour certains, sont susceptibles d'avoir entraîné un sur-ajustement (par exemple, le cas de l'ajustement sur la diversité des fruits et légumes dans l'étude sur la cohorte EPIC-Norfolk (Cooper, Sharp, *et al.* 2012). Les niveaux de consommation paraissent particulièrement faibles dans l'étude finlandaise (le 4^e quartile se situait à environ 350 g par jour seulement), alors que les quartiles ou quintiles des autres études portent sur des niveaux plus conformes aux recommandations actuelles (au-delà de l'équivalent de 5-6 portions de fruits et légumes, ou de trois fruits). L'ampleur de la réduction du risque, lorsqu'elle est statistiquement significative, se situe de 15 à 30 % environ.

Méta-analyses

Les deux méta-analyses publiées depuis 2010 concluent à un effet protecteur de sous-groupes de légumes tels que ceux à feuilles vertes (RR = 0,86 [0,77 - 0,97] (Carter *et al.* 2010), RR = 0,84 [0,74 - 0,94] (Cooper, Forouhi, *et al.* 2012) pour les comparaisons d'apports les plus hauts *versus* les plus faibles) et, dans une moindre mesure, les légumes-racines (RR = 0,80 [0,61 - 0,99] pour la comparaison du niveau d'apport moyen *versus* faible et 0,66 [0,26 - 1,05] pour le niveau élevé *versus* faible) (Cooper, Forouhi, *et al.* 2012). Dans les deux cas, les apports totaux en légumes et/ou en fruits ne sont pas statistiquement associés à une réduction du risque de diabète de type 2. Ces deux méta-analyses portent sur les mêmes cinq études d'observation, celle de Cooper (Cooper, Forouhi, *et al.* 2012) ayant de plus pris en compte les résultats d'analyses sur la cohorte Epic-Interact. Selon l'analyse de Carter (Carter *et al.* 2010), une hétérogénéité a été observée mais elle reste inexpiquée par les facteurs qui ont été analysés (qualité de l'étude, sexe, durée du suivi, etc.). Les méthodes de recueil alimentaire et les classifications des fruits et légumes ont pu entrer en ligne de compte dans cette observation. Notons enfin que ces méta-analyses n'ont proposé ni de seuils au-delà desquels un bénéfice significatif peut être attendu, ni d'estimation du risque relatif pour une augmentation d'une quantité donnée.

Limites

Au-delà des limites signalées par les auteurs de ces publications, il existe, en particulier pour ce groupe d'aliments, des difficultés pour comparer les études entre elles, liées à la classification des fruits et légumes, notamment quand les analyses sont réalisées sur leurs sous-groupes particuliers. Les publications ne décrivent pas toujours de quelle façon sont pris en compte les niveaux de transformation des fruits et légumes, en particulier à partir du moment où ceux-ci sont de plus en plus consommés dans des plats ou des aliments manufacturés (par exemple, compotes, jus, etc.). Un autre élément important dans ces analyses concerne la saisonnalité des consommations, et donc les moments où les enquêtes alimentaires ont été conduites. On peut enfin remarquer que, concernant le diabète de type 2, il ne semble pas exister, d'après ces études, d'augmentation de risque avec une consommation élevée de fruits, sauf peut-être avec les jus selon l'une de ces études seulement (Muraki *et al.* 2013). Toutefois, ce résultat est à mettre en parallèle avec ceux rapportés dans les études sur les boissons sucrées qui apportent une conclusion différente (voir partie 3.3.3.3).

Mécanismes plausibles

Plusieurs mécanismes par lesquels les fruits et légumes seraient susceptibles de réduire le risque d'apparition du diabète de type 2 sont proposés. Ils comprennent la diminution des apports énergétiques et l'augmentation de ceux en fibres. Les effets de substitution avec les aliments denses en énergie, qui permettent ensemble une régulation du poids, sont également à prendre en compte (l'ensemble des résultats présentés comporte des ajustements sur la corpulence, ce qui a pu atténuer certaines associations à la limite de la signification statistique). Il est par ailleurs

suggéré que la présence de certaines substances bioactives pourrait avoir un effet sur la régulation de la glycémie (complexes antioxydants tels que les caroténoïdes et la vitamine C, et d'autres éléments phytochimiques). C'est en particulier le cas pour les sous-groupes de fruits et légumes pour lesquels des bénéfices ont été soulignés, à savoir les légumes à feuilles vertes et les baies. De plus, leur teneur en magnésium et en polyphénols peut aussi contribuer à expliquer leurs effets protecteurs. Au total, cependant, les mécanismes par lesquels les fruits et légumes, en particulier ces sous-groupes, participent à la réduction du risque de cette maladie restent à être mieux compris. Le fait que les profils alimentaires associés à la réduction du risque de diabète de type 2 soient ceux dans lesquels les fruits et légumes occupent une place importante constitue également un élément supplémentaire à prendre en considération, même si d'autres groupes d'aliments peuvent intervenir dans ces profils « favorables ».

Conclusion

Même si les preuves semblent dorénavant plus nombreuses, les études restent trop limitées pour conclure à une réduction ou non du risque de diabète de type 2 avec la consommation de fruits et légumes lorsqu'ils sont considérés de façon globale. Certaines études suggèrent que certains sous-groupes de fruits et légumes puissent être particulièrement associés à une réduction du risque du diabète de type 2 (baies, légumes à feuilles vertes), mais les données sont insuffisantes pour conclure à un lien de causalité.

3.3.2.2 Produits céréaliers

Rapport australien

Lors de l'analyse bibliographique réalisée en Australie, la consommation de produits céréaliers a été reconnue comme étant associée à une réduction du risque de diabète de type 2, avec un bon niveau de preuve (grade B) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011). Une consommation de trois produits céréaliers complets par jour était recommandée en prévention de cette pathologie.

Depuis 2010, trois études originales (Parker *et al.* 2013 ; Soriguer *et al.* 2013 ; Sun *et al.* 2010) et deux méta-analyses (Hu *et al.* 2012 ; Ye *et al.* 2012) ont été publiées.

Etudes prospectives

Parmi les études d'observation, l'une a été exclue car les méthodes employées étaient de faible qualité (Soriguer *et al.* 2013). Les deux études restantes portent toutes sur des cohortes aux Etats-Unis (Parker *et al.* 2013 ; Sun *et al.* 2010). Leurs conclusions vont dans le sens d'une réduction du risque de diabète de type 2 avec la consommation de produits céréaliers complets (Parker *et al.* 2013 ; Sun *et al.* 2010) et une augmentation de ce risque avec la consommation de riz blanc (Sun *et al.* 2010). En revanche, aucune association n'a été montrée avec les consommations de céréales raffinées d'une façon générale (Parker *et al.* 2013). Ces associations, quand elles sont significatives, paraissent indépendantes de la corpulence des individus.

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont porté l'une sur le riz, l'autre sur les produits céréaliers complets. Concernant la consommation de riz (Hu *et al.* 2012), une augmentation du risque de diabète a été mise en évidence uniquement dans les populations asiatiques (HR = 1,55 [1,20 - 2,01] pour le groupe de consommation la plus élevée vs la plus faible) mais pas dans les pays occidentaux (1,12 [0,94 - 1,33] pour le même type de comparaison), probablement en lien avec les niveaux de consommation observés. Selon cette méta-analyse, la consommation d'une portion de riz blanc par jour augmente le risque de diabète d'environ 10 %. Cette association est d'un niveau de consommation plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Concernant les produits céréaliers complets (Ye et al. 2012), une réduction très significative du risque de diabète a été observée pour les consommations les plus élevées par rapport aux consommations les plus faibles (HR = 0,74 [0,69 - 0,80]).

Ces résultats confirment donc les conclusions du rapport australien, même si les études disponibles sont peu nombreuses et présentent des limites. En ce qui concerne les produits céréaliers complets, il faut aussi noter leur très faible consommation en population générale, ce qui limite la portée des observations rapportées dans ces études. Enfin, la classification des aliments au travers des études peut varier et limiter ainsi l'interprétation des résultats de façon comparée.

Mécanismes plausibles

L'attention s'est portée sur le riz blanc en raison des niveaux de diabète de type 2 observés dans les populations asiatiques alors qu'il y est un aliment de base, et à cause de son index glycémique élevé, même s'il peut être variable selon les procédés de polissage et de préparation. Au-delà de son index glycémique, ses teneurs en magnésium, fibres insolubles, vitamines, lignanes et acide phytique sont plus faibles que dans le riz brun ou d'autres céréales complètes, et contribuent à expliquer ces observations. Au contraire, les céréales complètes comprennent des teneurs dans ces éléments bioactifs qui peuvent avoir des effets protecteurs sur le diabète, tandis que leur index glycémique est généralement plus bas que celui des céréales raffinées. Enfin, les aliments complets, d'une façon générale, et ceux riches en fibres, contribuent à ralentir l'absorption des glucides, ce qui engendre un meilleur contrôle de la glycémie.

Conclusion

D'après les études disponibles, qui confirment les conclusions du rapport australien, une réduction du risque de diabète de type 2 avec la consommation de produits céréaliers complets est probable. Concernant le riz blanc et les céréales raffinées d'une façon générale, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir conclure. Pour ce qui est du riz blanc en particulier, les effets négatifs observés en Asie ne sont probablement pas généralisables en France compte tenu des niveaux de consommation observés qui y sont plus faibles.

3.3.2.3 Légumineuses

Rapport australien

Ce groupe d'aliments n'a pas été abordé dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

A l'issue la période prise en compte dans ce rapport, seul le soja a fait l'objet d'une analyse pour ses liens avec l'apparition du diabète de type 2 (Morimoto et al. 2011), à partir de données issues d'une cohorte américaine. Ainsi, les niveaux de consommation observés, globalement faibles, ont été associés à une augmentation significative du risque de diabète de type 2, augmentation retrouvée chez les hommes comme chez les femmes. Une publication en population japonaise n'a montré quant à elle une diminution du risque de diabète de type 2 avec l'augmentation de la consommation de produits de soja que chez les femmes en surpoids (Nanri et al. 2010).

Conclusion

Trop peu d'informations sont disponibles pour permettre de conclure à un effet protecteur ou délétère de la consommation de soja sur le risque de diabète de type 2.

3.3.2.4 Fruits à coque

Rapport australien

Ce groupe d'aliments n'a pas été abordé dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Seules deux études d'observation ont été publiées sur l'association entre la consommation de fruits à coque et le risque de diabète de type 2, toutes deux étant basées sur les cohortes de professionnels américains (Kochar, Gaziano, et Djousse 2010 ; Pan, Sun, Manson, *et al.* 2013). Une réduction significative du risque de diabète de type 2 a été montrée dans l'étude portant sur les femmes sauf dans le modèle le plus complet, c'est-à-dire comprenant l'indice de masse corporelle. (Pan, Sun, Manson, *et al.* 2013). C'est ainsi que la réduction du risque de diabète de type 2 associée à la consommation des fruits à coque pourrait être en partie expliquée par l'IMC. Toutefois, l'association avec la consommation de noix (de noyer) restait significative y compris après ajustement sur l'IMC. Par contre, dans l'étude portant sur des hommes (Kochar, Gaziano, et Djousse 2010), les auteurs concluaient à une absence d'association entre consommation de noix et risque de diabète.

Mécanismes plausibles

L'intérêt des fruits à coque pour la santé d'une façon générale, et concernant le diabète en particulier, est relatif à leur teneur en acides gras mono- et polyinsaturés, ainsi qu'en composés bioactifs tels que certaines protéines végétales, les phytostérols, les fibres et des antioxydants. L'ensemble de ces éléments a été étudié comme pouvant agir sur le métabolisme glucidique et la prévention du diabète. Par ailleurs, ces aliments pourraient intervenir dans la prévention de la prise de poids même si des études sont encore nécessaires pour pouvoir conclure à ce sujet.

Conclusion

Trop peu d'informations sont disponibles pour permettre de conclure à une augmentation ou à une réduction du risque de diabète de type 2 avec la consommation de fruits à coque.

3.3.3 Boissons non alcoolisées

3.3.3.1 Thé

Rapport australien

Dans le rapport australien, la consommation de thé n'a pas été abordée pour ses relations avec le risque de diabète de type 2 (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Pourtant, quelques articles avaient été publiés à ce sujet jusque-là, souvent de façon conjointe avec les analyses sur les effets du café. Sur la période 2010-2013, aucune méta-analyse n'a été publiée à ce sujet mais cinq études d'observation (InterAct Consortium 2012 ; Bhupathiraju *et al.* 2013 ; Boggs, Rosenberg, Ruiz-Narvaez *et al.* 2010 ; de Koning Gans *et al.* 2010 ; Sartorelli *et al.* 2010) fournissent des informations quant aux relations de la consommation de thé avec le risque de diabète de type 2.

Les analyses réalisées à partir des données de la cohorte E3N en France ont montré une relation inverse entre consommation de thé et risque de diabète de type 2 qui disparaissait après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, y compris la corpulence (Sartorelli *et al.* 2010). En revanche, les résultats sur l'étude Epic-Interact (InterAct Consortium 2012), qui comprenait une variabilité des consommations plus élevée compte tenu des pratiques dans certains pays, montrent que la consommation de thé est associée à la réduction de risque de diabète de type 2, y compris après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion potentiels. Dans le modèle le plus ajusté, la réduction de risque était de l'ordre de 15 % pour une consommation de 4 tasses par jour (par rapport à aucune tasse). Une réduction de même ordre a été observée dans une étude américaine (Bhupathiraju *et al.* 2013) mais uniquement pour le thé avec caféine chez les femmes. Les relations n'étaient pas statistiquement significatives chez les

hommes, tout comme dans une autre étude (de Koning Gans *et al.* 2011), chez des femmes noires américaines (Boggs, Rosenberg, Ruiz-Narvaez *et al.* 2010), et avec les autres types de thé chez les femmes (Bhupathiraju *et al.* 2013).

Mécanismes plausibles

La présence de lignanes et d'autres polyphénols dans le thé peut expliquer un certain effet protecteur en augmentant la sensibilité à l'insuline. Ils ont une influence sur le métabolisme du glucose (digestion et assimilation du glucose) et protégeraient les cellules bêta des effets délétères des radicaux libres. Les flavonoïdes pourraient ralentir la digestion du glucose et ont des effets sur la chaîne métabolique glucidique pour, au final, diminuer la glycémie et, en conséquence, le risque de diabète.

Comme pour d'autres boissons chaudes, les limites des analyses relatives à la consommation de thé se trouvent dans les difficultés à prendre en compte les différents types de thé, les modes de préparation, et l'adjonction éventuelle de sucre ou de lait (généralement pas comptabilisée dans les interrogatoires). Dans les populations asiatiques, fortes consommatrices de thé, aucune association significative n'a été mise en évidence, quel que soit le type de thé (Oba *et al.* 2010). Cependant, dans une seule étude (Hayashino *et al.* 2011), un effet délétère pour le thé oolong a été observé, mais les auteurs n'ont pu fournir d'explication quant à cette association.

Conclusion

Les données disponibles paraissent incohérentes ou insuffisantes pour conclure à une association entre la consommation de thé et le risque de diabète de type 2.

3.3.3.2 Café

Rapport australien

Le rapport australien concluait que la consommation d'au moins 4 tasses de café par jour diminuait le risque de diabète de type 2, avec un bon niveau de preuve (grade B) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Depuis 2010, sept études d'observations (Bhupathiraju *et al.* 2013 ; Boggs, Rosenberg, Ruiz-Narvaez *et al.* 2010 ; de Koning Gans *et al.* 2010 ; Sartorelli *et al.* 2010 ; Doo *et al.* 2014 ; Hjellvik, Tverdal, et Strom 2011 ; Zhang Y. *et al.* 2011) et une méta-analyse (Ding *et al.* 2014) ont été publiées.

Etudes prospectives

Les études d'observation sur la période 2010-2013 (dont certaines ont été incluses dans la méta-analyse publiée récemment) concluent toutes à une réduction du risque de diabète de type 2. Elles ont été conduites principalement aux Etats-Unis (Bhupathiraju *et al.* 2013 ; Boggs, Rosenberg, Ruiz-Narvaez, *et al.* 2010 ; de Koning Gans *et al.* 2010 ; Doo *et al.* 2014 ; Zhang Y. *et al.* 2011) mais deux d'entre elles portent sur des populations européennes : en Finlande (Hjellvik, Tverdal, et Strom 2011) et sur la cohorte de femmes E3N en France (Sartorelli *et al.* 2010). Ces bénéfices ont été rapportés pour des niveaux comparés de consommation très variés d'une étude à l'autre (consommation quotidienne allant jusqu'à 12 tasses par jour), ce qui rend difficile l'identification d'un seuil minimal au-delà duquel un bénéfice est observé.

Méta-analyses

La méta-analyse, qui porte sur un nombre très élevé d'études (n = 28) par rapport à d'autres méta-analyses prises en compte ici, conclut à un effet significatif de la consommation de café sur la réduction du risque de diabète (Ding *et al.* 2014). Pour une tasse additionnelle par jour, la réduction estimée du risque de diabète est de près de 10 % (HR = 0,92 [0,90 - 0,94]). Les effets

apparaissent de façon significative à des niveaux de consommation faibles, dès la prise d'une tasse par jour.

Mécanismes plausibles

Parmi les mécanismes impliqués est cité le rôle de la caféine. Pourtant, cette réduction de risque est observée que le café soit décaféiné ou non (dans la méta-analyse comme dans les études d'observation qui ont fait cette distinction). D'autres composés du café sont donc à considérer comme les composés phénoliques, les lignanes ou le magnésium. Ceux-ci sont impliqués dans le métabolisme glucidique au niveau de la digestion, de l'assimilation, de la réduction de la néoglucogénèse hépatique et auraient un effet protecteur des cellules bêta du pancréas. Comme pour le thé, les modes de préparation du café peuvent avoir un impact mais l'étude d'observation ayant spécifiquement abordé cette question n'a pas été concluante pour les niveaux de consommation observés (Hjellvik, Tverdal, et Strom 2011).

Conclusion

Les études publiées depuis le rapport australien confirment une réduction significative du risque de diabète de type 2 associée à la consommation de café, y compris décaféiné, au moins une fois par jour, avec un niveau de preuve convaincant.

3.3.3.3 Boissons sucrées et boissons édulcorées

Rapport australien

Dans le cadre de l'analyse réalisée en Australie, les boissons sucrées n'étaient pas mentionnées en tant que telles comme pouvant être associées au risque de diabète de type 2. Seuls les jus de fruits étaient mentionnés, mais pour conclure à une bibliographie insuffisante pour établir une quelconque conclusion (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Depuis 2010, quatre études d'observation (Bhupathiraju *et al.* 2013 ; de Koning *et al.* 2011 ; InterAct Consortium 2013 ; Fagherazzi *et al.* 2013) et une méta-analyse (Malik *et al.* 2010) ont été publiées sur ce sujet.

Études prospectives

D'après les résultats des études d'observation, une consommation régulière de boissons sucrées (c'est-à-dire de l'ordre d'une fois par jour) est associée à une augmentation significative du risque de diabète type 2 (Bhupathiraju *et al.* 2013 ; de Koning *et al.* 2011 ; InterAct Consortium 2013 ; Fagherazzi *et al.* 2013) de l'ordre de 15 à 30 %. Des analyses spécifiques selon le taux de caféine (Bhupathiraju *et al.* 2013), ou selon que les boissons soient au cola ou non (de Koning *et al.* 2011), ont montré des résultats analogues. Ces études ont été réalisées aux Etats-Unis (Bhupathiraju *et al.* 2013 ; de Koning *et al.* 2011) où les niveaux de consommation sont relativement élevés, mais aussi en Europe (InterAct Consortium 2013) et en France (Fagherazzi *et al.* 2013). Aucune augmentation du risque de diabète de type 2 n'a été observée avec les jus de fruits, qu'ils comprennent une adjonction de sucre ou non (de Koning *et al.* 2011 ; InterAct Consortium 2013 ; Fagherazzi *et al.* 2013). En ce qui concerne les boissons édulcorées, un avis de l'Anses concluait en 2015 que les études épidémiologiques à long terme sur le risque d'apparition d'un diabète de type 2 présentent des résultats hétérogènes, mais les études les plus robustes ne rapportent pas d'effet (Anses, 2015).

Méta-analyse

La méta-analyse réalisée sur ce sujet permet également de conclure à une augmentation significative du risque de diabète de type 2 avec la consommation de boissons sucrées (Malik *et al.* 2010). La consommation d'un à deux verres par jour est associée à une augmentation de ce risque de 25 % par rapport aux personnes en consommant moins d'une fois par mois. Il existait une hétérogénéité entre les études qui semble pouvoir être expliquée par des niveaux de consommation très variables d'une étude à l'autre.

Mécanismes plausibles

Les boissons sucrées peuvent être associées à une prise de poids (voir partie 2.2.3) en raison d'une augmentation de l'apport énergétique total. Toutefois, la corpulence ou les apports énergétiques n'expliquent qu'une partie des effets des boissons sucrées sur le risque de diabète. Par ailleurs, leurs effets sur la charge glycémique peuvent conduire à une intolérance au glucose et à une résistance à l'insuline qui constituent des conditions pour l'apparition d'un diabète. Les sucres ajoutés dans les boissons peuvent aussi augmenter les réactions inflammatoires (mesurées par la protéine C-réactive). La présence de fructose dans les boissons est susceptible d'engendrer, pour une forte consommation (aboutissant à un apport total supérieur à 50 g/j), une augmentation de la lipogénèse, des dyslipidémies et une résistance à l'insuline (Anses 2017b). Enfin, il existe une imprécision importante de la mesure des niveaux de consommation, due à la sous-déclaration et aux méthodes de classification qui sont variables selon les études.

Conclusion

D'après les études disponibles, la consommation de boissons sucrées, au moins une fois par jour, est associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 de façon probable. Concernant les boissons édulcorées, l'évaluation de l'Anses de 2015 concluait que les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien entre la survenue du diabète de type 2 et la consommation d'édulcorants (Anses 2015).

3.3.4 Boissons alcoolisées

Rapport australien

Une consommation de 1 à 3 verres de boissons alcoolisées par jour n'était pas associée au risque de diabète de type 2 selon les auteurs du rapport australien, et ce avec un niveau de certitude plutôt faible (D) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Sur la période 2010-2013, six études d'observation ont été publiées à partir de données recueillies en Europe et aux Etats-Unis (Mekary *et al.* 2011 ; Laaksonen *et al.* 2010 ; Joosten *et al.* 2010 ; Joosten *et al.* 2011 ; Cullmann, Hilding, et Ostenson 2012 ; Beulens *et al.* 2012). Aucune méta-analyse n'a en revanche été publiée sur cette période.

Etudes prospectives

La nature des associations entre consommation d'alcool et diabète de type 2 pouvant être différente chez les hommes et les femmes, les analyses sont généralement réalisées de façon séparée.

Chez les hommes, une consommation élevée d'alcool est associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 dans la cohorte Epic-interact (Beulens *et al.* 2012) mais cette association n'était pas retrouvée dans les autres études. Le fait d'être abstinent par rapport à une consommation modérée n'amenait soit à aucune modification du risque (Joosten *et al.* 2010 ; Cullmann, Hilding, et Ostenson 2012), soit à une légère réduction du risque de diabète, de l'ordre de moins de 10 % selon le type d'alcool (Beulens *et al.* 2012). Dans les autres études, une consommation modérée pouvait être associée à une réduction du risque de diabète par rapport au fait de ne pas consommer d'alcool (Mekary *et al.* 2011 ; Joosten *et al.* 2010). Ce constat était surtout vrai chez les femmes (Mekary *et al.* 2011 ; Joosten *et al.* 2010 ; Beulens *et al.* 2012) avec une réduction du risque indépendante de la corpulence et de certaines caractéristiques de l'alimentation.

Une étude s'est de plus intéressée aux changements de consommation pendant le suivi dans la cohorte (Joosten *et al.* 2011), ce qui permet de renforcer l'inférence causale. Le passage d'une consommation faible vers une consommation modérée était associé à une réduction significative

du risque de diabète de type 2, de l'ordre d'un quart. L'interprétation de l'ensemble de ces résultats nécessite la prudence car il existe de nombreuses imprécisions dans les recueils d'information, et certaines analyses souffrent de quelques faiblesses méthodologiques (Joosten *et al.* 2010 ; Cullmann, Hilding, et Ostenson 2012), une étude ayant même été exclue de nos commentaires (Laaksonen *et al.* 2010).

Limites

L'estimation des niveaux de consommation d'alcool souffre dans la plupart des études d'imprécisions qu'il convient de prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats. Il s'agit le plus souvent d'une sous-estimation liée à la déclaration par les personnes elles-mêmes, et à l'absence de prise en compte des types de boissons consommées et des rythmes de consommation. Par ailleurs, l'importance des ajustements sur d'autres facteurs de risque du diabète de type 2 est majeure puisque les types de consommation d'alcool sont souvent associés à des profils de mode de vie spécifiques.

Mécanismes plausibles

Les mécanismes par lesquels la consommation modérée d'alcool peut être associée à un risque moindre de diabète de type 2 comprennent ses effets sur la résistance à l'insuline ainsi que l'augmentation de l'adiponectine circulante. La présence de composés spécifiques de certains types d'alcool pourrait contribuer à expliquer ces associations, mais les analyses par sous-groupes de boissons alcoolisées ne sont pas concluantes.

Conclusion

Les données suggèrent qu'une consommation modérée de boissons alcoolisées est associée à une réduction du risque de diabète de type 2, par rapport à une consommation nulle, chez les femmes en particulier, mais elles restent insuffisantes pour conclure. Les informations disponibles sont insuffisantes pour les consommations élevées.

3.3.5 Typologies alimentaires

Les relations entre les typologies alimentaires et le risque de diabète de type 2 n'ont pas été prises en compte dans la démarche d'analyse de la bibliographie du rapport réalisé en Australie (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Sur la période 2010-2013, quatre études d'observation utilisant des scores alimentaires *a priori* (Tonstad *et al.* 2009 ; Romaguera, Guevara, *et al.* 2011 ; Abiemo *et al.* 2013 ; InterAct Consortium 2014) et trois études d'observation reposant sur des analyses multidimensionnelles (Schoenaker *et al.* 2013 ; Malik *et al.* 2012 ; Erber *et al.* 2010) ont été publiées pour l'analyse des relations de l'alimentation de façon globale avec le risque de diabète de type 2. Par ailleurs, une méta-analyse a cherché à analyser ces relations mais les qualités de cette analyse sont apparues trop faibles pour qu'elle soit prise en compte ici (Esposito *et al.* 2010).

3.3.5.1 Typologies alimentaires définies *a priori*

Deux des études d'observation publiées jusqu'en 2013 se sont intéressées aux relations entre le niveau de score de type méditerranéen et le risque de diabète de type 2. Celle portant sur les données d'Epic-Interact (Romaguera, Guevara *et al.* 2011) a utilisé le score révisé « rMed », dont le maximum de points est de 18. Ainsi, il a été montré que plus les consommations alimentaires des individus étaient conformes à une alimentation méditerranéenne telle que définie par ce score, moins ils avaient un risque de développer un diabète de type 2 au cours du suivi. Les auteurs notaient cependant que la réduction du risque restait de faible ampleur, de l'ordre de 12 % dans la catégorie de score la plus élevée (11 à 18 points) par rapport à celle la plus faible (0 à 6 points).

Une approche analogue a été utilisée sur les données de cohorte américaine (Abiemo *et al.* 2013) mais en utilisant un autre calcul de score d'adhésion à l'alimentation méditerranéenne. Ce score a été créé par les auteurs de cette publication pour « correspondre » aux habitudes observées aux Etats-Unis et n'a donc pas été validé dans d'autres circonstances ou pour d'autres pathologies. Aucune association n'a été montrée entre ce score et le risque de diabète de type 2 en raison peut-être de la construction même du score, mais aussi du très faible nombre de personnes incluses dans cette étude.

L'Interact Consortium (InterAct Consortium 2014) a également publié des analyses portant sur deux autres types de score, le « *alternate Healthy Eating Index* » (aHEI) qui est basé sur les recommandations alimentaires aux Etats-Unis et le score DASH qui initialement a été développé dans une perspective de prévention de l'hypertension artérielle. Dans les modèles les plus complets, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre ces niveaux de score et le risque de diabète. Néanmoins, dans les modèles ne prenant pas en compte l'IMC ou le tour de taille, une réduction significative du risque de diabète a été rapportée, entre le 5^e quintile et le 1^{er} quintile. La relation devenait en fait significative dès le 3^e quintile pour l'aHEI, et dès le 2^e quintile pour le score DASH, ce qui montre les effets protecteurs sur le risque de diabète de ce type d'alimentation conforme aux recommandations.

Dans cette même étude, les auteurs ont aussi utilisé trois scores issus de « *reduced rank regressions* », méthode de classification basée sur des hypothèses quant aux relations de l'alimentation avec des marqueurs de santé (ici, différents marqueurs vasculaires et métaboliques ont été utilisés). Ces trois scores ont montré des effets significatifs sur la réduction du diabète de type 2, y compris dans les modèles les plus complets (c'est-à-dire de façon indépendante de la corpulence ou de l'obésité abdominale).

Enfin, une analyse sur les relations entre une alimentation végétarienne, avec ses différents types, et le risque de diabète de type 2 dans un échantillon d'adventistes aux Etats-Unis et au Canada (Tonstad *et al.* 2009) a mis en évidence une réduction du risque de diabète chez les personnes consommant une alimentation végétarienne, ou lacto-ovo-végétarienne et semi-végétarienne. Mais cette réduction du risque n'était pas observée chez les personnes consommant une alimentation végétarienne et du poisson, de façon concordante avec certains des résultats présentés précédemment.

Conclusion

Les études utilisant des typologies alimentaires définies *a priori*, suggèrent une réduction significative du risque de diabète chez les personnes ayant les consommations alimentaires les plus conformes aux recommandations sur lesquelles repose la construction de ces profils (voir partie 1.4.5). Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure.

3.3.5.2 Typologies alimentaires définies *a posteriori*

Les trois études publiées depuis 2010 ont utilisé les méthodes d'analyses factorielles (Schoenaker *et al.* 2013 ; Malik *et al.* 2012 ; Erber *et al.* 2010). Ces trois analyses portent sur des populations anglo-saxonnes (Australie et Etats-Unis). Si les alimentations de type « prudent » (caractérisés par des consommations élevées en légumes, fruits, légumineuses, poisson et céréales peu raffinées et de faibles consommations en snack et sodas) ne sont pas, dans deux de ces études, associées à une réduction du risque de diabète (Schoenaker *et al.* 2013 ; Malik *et al.* 2012), les typologies « occidentales » (caractérisés par des consommations élevées en desserts, snacks, viande transformée, viande hors volaille, frites, et produits céréaliers raffinés, et par des consommations faibles en légumes, fruits, et poisson) sont par contre associées à un risque significativement plus élevé de diabète de type 2. Cette élévation du risque est plutôt de forte ampleur, pratiquement deux fois plus élevée chez les personnes ayant une alimentation de type occidental. A noter de nouveau que l'une de ces études prend en compte, en plus de l'alimentation à l'âge adulte, celle rapportée rétrospectivement concernant l'adolescence (Malik *et al.* 2012).

Dans le cas de la cohorte multiethnique conduite aux Etats-Unis (Erber *et al.* 2010), des typologies alimentaires plus nombreuses ont été identifiées. Celles caractérisées par des consommations

élevées en « légumes » et en « fruits & lait » étaient associées à une réduction significative du risque de diabète chez les femmes. Chez les hommes, c'était le cas uniquement de la typologie « fruits & lait ». *A contrario*, la typologie « Graisses & viandes » était associée à une augmentation significative du risque de diabète, chez les hommes et chez les femmes. Ces résultats paraissent concordants avec ce qui a été rapporté précédemment pour les groupes alimentaires « isolés ». S'ils sont intéressants pour comprendre l'effet global de l'alimentation, ils restent peu utilisables directement pour émettre des recommandations quantitatives.

Conclusion

D'après les quelques études publiées depuis 2010, l'alimentation de type « occidental » est associée à une augmentation significative du risque de diabète de type 2, de façon probable. Les informations sur une réduction de risque associée à une alimentation de type « prudent » sont insuffisantes.

3.4 Conclusion sur le diabète de type 2

Une littérature fournie est maintenant disponible sur les relations entre alimentation et diabète de type 2, avec des niveaux de preuve plus concluants que ce qui avait été présenté dans le rapport australien. Au-delà de déclarations de sociétés savantes qui n'ont pas été actualisées récemment, le diabète de type 2 ne bénéficie pas d'une démarche de consensus au niveau international pour identifier, avec différents niveaux de certitude, les aliments favorables ou au contraire délétères concernant sa prévention, comme c'est le cas avec les cancers.

Néanmoins, des conclusions générales sont apportées sur les relations entre consommations alimentaires et risque de diabète, qu'il faut donc interpréter avec prudence compte tenu des réserves méthodologiques signalées précédemment.

- C'est ainsi que la consommation de café et les consommations de produits laitiers (yaourts, fromages, produits laitiers peu gras), produits céréaliers complets, sont associées à une réduction du risque de diabète de type 2 de façon convaincante et probable, respectivement.
- Au contraire, la consommation de viandes transformées et/ou de viande hors volaille, et de boissons sucrées, ainsi que les alimentations de type « occidental » paraissent associées à une augmentation du risque de diabète.
- La réduction du risque de diabète de type 2 associée à la consommation de fruits et légumes, boissons alcoolisées de façon modérée, et les alimentations définies *a priori* comme saines, est suggérée mais les données disponibles paraissent insuffisantes et incohérentes pour conclure. L'augmentation éventuelle du risque de diabète avec la consommation de poisson est également insuffisamment documentée, en particulier en Europe.
- Enfin, les données disponibles concernant les œufs, les produits céréaliers raffinés, les légumineuses, les fruits à coque et le thé sont limitées.

Tableau 5. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de diabète

Niveau de preuve	Groupe d'aliments ou boissons	Nature de l'association avec le risque de diabète
Convaincant	Café	Réduction du risque
	Viandes transformées et/ou viandes hors volaille	Augmentation du risque
Probable	Produits laitiers (yaourts, fromages, produits laitiers peu gras)	Réduction du risque
	Produits céréaliers complets	Réduction du risque
	Boissons sucrées	Augmentation du risque
	Alimentation de type « occidentale » (définie <i>a posteriori</i>)	Augmentation du risque (NB : pas de réduction avec une alimentation « prudente »)
	Poisson	Augmentation du risque (populations Nord-Américaines ; données hétérogènes en Europe) Réduction du risque (populations asiatiques)
Limité suggestif⁷	Fruits et légumes	Réduction du risque (baies, légumes à feuilles vertes)
	Boissons alcoolisées	Réduction du risque pour une consommation modérée (femmes)
	Alimentation conforme aux recommandations (définie <i>a priori</i>)	Réduction du risque
	Œufs	Pas de relation définie
Insuffisant	Produits céréaliers raffinés	Pas de relation définie
	Légumineuses	Pas de relation définie
	Fruits à coque	Pas de relation définie
	Thé	Pas de relation définie

⁷ Les données suggèrent une association mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

4 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de maladies cardiovasculaires

4.1 Introduction

4.1.1 Définition

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Les valvulopathies, les cardiopathies congénitales et la maladie veineuse thrombo-embolique dont les relations avec l'alimentation sont aujourd'hui mal renseignées ne seront pas abordées dans ce chapitre. Seules le seront les pathologies cardiovasculaires pour lesquelles le mode de vie et les comportements alimentaires ont maintenant des rôles reconnus, en particulier les cardiopathies ischémiques ou maladies coronariennes dont la cause principale est l'athérome coronarien. Les facteurs de risque associés aux pathologies coronariennes sont aussi à l'origine des maladies cérébro-vasculaires, dont l'accident vasculaire cérébral constitué. Les artériopathies périphériques seront également étudiées.

Les maladies coronariennes (MC) touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque ; les maladies cérébro-vasculaires touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau. Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont généralement des événements aigus résultant de l'obstruction d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau (AVC ischémique). La cause la plus courante est la constitution d'un dépôt athéromateux dans les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les AVC peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots (AVC hémorragique).

4.1.2 Épidémiologie

Les MCV ont longtemps représenté la principale cause de décès en France, comme dans de nombreux pays. Dans l'Union européenne, les MCV sont à l'origine de plus de 40 % des décès annuels (soit 2 millions de morts) et coûtent 192 milliards d'euros par an. Depuis quelques années, elles se situent en France au deuxième rang des causes de décès, après les tumeurs, du fait d'une diminution continue du nombre de décès cardiovasculaires en lien avec l'amélioration de la prévention et de la prise en charge thérapeutique. Malgré ce recul, les MCV restent un problème de santé publique majeur en France. Chaque année, environ 150 000 décès sont recensés. En France, l'infarctus est la première cause de mortalité chez les femmes et la deuxième cause chez les hommes. L'AVC est la troisième cause de mortalité.

Si aujourd'hui une personne sur sept décède des suites d'un infarctus, les taux de survie observés sont en net progrès et la prévention secondaire chez les malades a progressé. Le poids économique lié à la prise en charge des maladies de l'appareil circulatoire reste considérable. Les MCV sont à l'origine de 10 % environ des séjours hospitaliers et constituent environ 30 % des affections de longue durée prises en charge par la Caisse nationale d'assurance maladie. Les coûts directs et indirects sont estimés autour de 28 milliards d'euros par an.

4.1.3 Facteurs de risque

A côté des facteurs génétiques ou liés à certaines affections comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le diabète et l'obésité, les principaux facteurs de risque des maladies coronariennes et des AVC sont le tabagisme, le manque d'activité physique, une mauvaise alimentation et l'abus d'alcool. Les effets d'une mauvaise alimentation et du manque d'activité physique peuvent se traduire chez les individus par une hypertension, une hyperglycémie, une élévation de la

concentration sanguine cholestérol total et LDL, un surpoids et une obésité. Les facteurs de risque comportementaux sont responsables d'environ 80 % des maladies coronariennes et cérébraux vasculaires. Ford (Ford *et al.* 2011) rapporte que l'adoption d'un comportement sain (n'avoir jamais fumé, une activité physique suffisante, une alimentation saine et une consommation modérée d'alcool) réduit le risque d'événements cardiovasculaires de 65 %.

4.2 Eléments de méthodes

Les études épidémiologiques présentées dans le rapport associent catégories ou sous-catégories d'aliments et MCV (exemple : produits laitiers comme catégorie et produits laitiers à faible teneur en matières grasses comme sous-catégorie). Quelques études associant les profils alimentaires, comme l'adhésion à une alimentation méditerranéenne, à l'incidence de MCV sont également prises en compte. Les études incluses portent essentiellement sur la survenue de maladies coronariennes (MC) et d'AVC (ischémique et hémorragique) et ne tiennent compte que de la prévention primaire.

A partir de plus de 2500 articles référencés dans PUBMED de janvier 2009 à décembre 2013, environ 150 articles ont été sélectionnés à la lecture des résumés. La lecture complète de l'article a permis d'en retenir 62 pour constituer la base du rapport. Le modèle d'ajustement le plus complet a été pris en compte.

4.3 Analyse des relations entre le risque de MCV et les consommations alimentaires

4.3.1 Produits d'origine animale

4.3.1.1 Viande

Rapport australien

Dans le rapport australien, rien n'a été mentionné sur l'association de consommation de viande et le risque de MCV (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Depuis 2009, deux méta-analyses ont été recensées (Micha, Wallace, et Mozaffarian 2010 ; Chen *et al.* 2013).

Méta-analyses

Micha *et al.* ont conduit une revue systématique et une méta-analyse, avec 20 études retenues (17 études prospectives, 3 cas-témoins), dont 11 aux USA, 6 en Europe, 2 en Asie et 1 en Australie (Micha, Wallace, et Mozaffarian 2010). La consommation de viande transformée a été associée à une augmentation de MC, mais pas d'AVC, avec une augmentation du risque de MC de 42 % (IC [1,07 – 1,89]) pour chaque augmentation de 50 g/j de viande transformée (IC [1,07-1,89]). Dans cette étude, aucun lien n'a été trouvé pour la consommation de viande hors volaille. Cependant un nombre restreint d'études a été pris en compte.

Dans l'étude de Chen (Chen *et al.* 2013) incluant cinq études prospectives avec un total de 239 251 sujets, le risque d'AVC est significativement augmenté de 10 % par augmentation de 100 g/j de viande hors volaille et de viande transformée considérées ensemble, de 13 % par augmentation de 100 g/j de viande hors volaille et de 11 % par augmentation de 50 g/j de viande transformée (P hétérogénéité = 0,268).

Mécanismes plausibles

L'association délétère entre la consommation de viande transformée ou de viande hors volaille et le risque de MCV serait due en particulier à leur richesse en acides gras saturés, cholestérol, sel et

fer. Les effets pro-athérogènes des acides gras saturés seraient dus non seulement à leur effet indirect par l'augmentation du cholestérol LDL mais aussi à un effet direct en activant le processus d'inflammation. Le fer est un oligo-élément essentiel pour le corps humain, mais il peut aussi être toxique en raison de la production d'un stress oxydatif. La viande transformée est aussi vectrice de plus de sel, dont la consommation est souvent évoquée en regard de l'hypertension artérielle, elle-même facteur de risque des MCV et particulièrement des AVC. Les risques associés à la consommation de sel sont traités dans l'avis sur les références nutritionnelles, dans le chapitre relatif au sodium (Anses 2017c). Enfin, les nitrites ajoutés dans la viande transformée pourraient favoriser l'athérosclérose et le dysfonctionnement vasculaire.

Limites

Dans les études épidémiologiques considérées, quelques précautions sont à prendre dans l'interprétation, notamment au niveau de la consommation de viande dite transformée qui regroupe un ensemble d'aliments de composition hétérogène et dont la consommation de chacun est variable selon les pays (voir partie 1.4.3). Enfin, les pratiques culinaires et de consommation peuvent également influencer les résultats. Ainsi, les modes de cuisson des viandes génèrent des composés dits néoformés, lesquels peuvent également contribuer au plus grand risque de développement des MCV.

Conclusion

Une consommation de viande hors volaille ou de viande transformée est associée à un risque accru de MCV, avec un niveau de preuve probable ; cette consommation est associée à la consommation de lipides, surtout de graisses saturées, et de sodium. Le risque de MC serait augmenté de l'ordre de 40 % pour chaque augmentation de 50 g/j de viande transformée, celui d'AVC de plus de 10 % pour chaque augmentation de 100 g/j de viande hors volaille et de viande transformée ensemble, de 100 g/j de viande hors volaille, et de 50 g/j de viande transformée.

4.3.1.2 Poisson

Rapport australien

Le rapport australien mentionne une réduction de l'incidence des MCV associée à une plus forte consommation de poisson avec un niveau de preuve de grade C. Cette conclusion est basée sur les résultats de trois revues systématiques et sur une étude de cohorte (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etude prospective

Kühn *et al.* ont conduit leur étude prospective au sein de la cohorte EPIC en Allemagne (Kühn *et al.* 2013). Il n'y a pas d'association significative entre la consommation de poisson et le risque d'infarctus du myocarde non fatal, même si une tendance à la réduction a été observée.

Méta-analyses

La méta-analyse de Chowdhury (Chowdhury *et al.* 2012) comprenant 26 études prospectives et 12 essais contrôlés randomisés, soit 794 000 sujets, montre que la consommation de poisson peut réduire modestement le risque de maladies cérébro-vasculaires. Une réduction du risque d'AVC ischémiques et hémorragiques a été rapportée. La réduction du risque a été évaluée à - 4 % pour chaque augmentation de 2 portions de poisson par semaine (supportée par l'intégration de 18 études) (P hétérogénéité > 0,05).

On peut également mentionner la méta-analyse de Zheng (Zheng *et al.* 2012) portant sur la mortalité par MC. Elle comprend 17 études prospectives avec un total de 315 812 participants suivis pendant 15,9 années. Cette étude indique que, comparés aux individus consommant moins de 3 portions de poisson par mois, le risque relatif de MC est de 0,84 (IC [0,75 - 0,95]) pour les individus consommant 1 portion par semaine, de 0,79 (IC [0,67 - 0,92]) pour les sujets consommant 2 à 4 portions par semaine et de 0,83 (IC [0,68 - 1,01]) pour les sujets en

consommant plus. L'analyse dose-réponse a indiqué que chaque augmentation de 15 g/j de poisson réduit le risque de mortalité de 6 % (RR = 0,94 [0,90 - 0,98]) ($I^2 = 63,1$ %, P hétérogénéité = 0,000), la relation n'étant pas linéaire.

Mécanismes plausibles

Les poissons sont des aliments source d'AGPI n-3 à longue chaîne (EPA et DHA), dotés de propriétés diverses pouvant contribuer aux effets bénéfiques de la consommation de poisson dans la prévention des MCV. Les AGPI n-3 ont des effets antiarythmiques, hypotriglycéridémiant, des effets bénéfiques sur l'inflammation, la résistance vasculaire et la tension artérielle (Anses 2011). Il est possible que le bénéfice soit également attribué, en plus des AGPI n-3 à longue chaîne, à un plus large éventail de nutriments apportés par la consommation de poisson comme les vitamines D et B, mais aussi la taurine, l'arginine, le sélénium, le calcium, le magnésium, le potassium et l'iode, tous contribuant aux effets vasculaires potentiellement favorables.

Par ailleurs, l'impact positif de la consommation de poisson pourrait s'expliquer par une réduction concomitante de la consommation d'aliments peu favorables à la santé vasculaire, comme la viande hors volaille et la viande transformée, sachant que l'ajustement pour d'autres facteurs alimentaires confondants est souvent insuffisant, particulièrement dans le cas de la substitution de la viande, comme suggéré dans l'étude de modélisation de Lajous (Lajous *et al.* 2013).

Conclusion

Les études publiées depuis le rapport Australien confirment leur conclusion. La consommation de poisson est associée à une réduction probable du risque d'AVC.

4.3.1.3 Œufs

Rapport australien

Les conclusions du rapport australien sont basées sur 15 études (11 essais cliniques randomisés et 3 études prospectives et 1 essai clinique pseudo-randomisé) et n'indiquent aucune association entre la consommation d'œufs et les MCV (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont été publiées en 2013.

La méta-analyse de Shin (Shin *et al.* 2013), comprenant huit études prospectives, confirme les conclusions du rapport australien. Ainsi la consommation d'œufs n'apparaît pas associée au risque de MCV dans la population générale. Si on compare la consommation la plus faible (moins d'un œuf par jour) et la plus haute (plus d'un œuf par jour), les risques relatifs sont non significatifs pour tout événement cardiovasculaire, les MC et les AVC.

La méta-analyse de Li (Y. Li *et al.* 2013), incluant 11 études prospectives et 1 étude transversale, montre une augmentation du risque de MCV de 19 % pour une consommation d'un œuf par jour dans la population générale. La divergence des résultats obtenus dans cette dernière méta-analyse par rapport à celle de Shin (Shin *et al.* 2013) pourrait être due notamment à l'inclusion de deux études qui montrent nettement une augmentation du risque.

Conclusion

Compte tenu des méta-analyses et du rapport australien, aucune conclusion ne peut être établie entre la consommation d'œuf et l'incidence des MCV.

4.3.1.4 Produits laitiers

Rapport australien

Dans le rapport australien, la consommation d'au moins deux portions de produits laitiers par jour (lait, yaourt, et fromage)⁸ est associée à un risque réduit de MC et d'AVC. Cette association est qualifiée du grade B. Les conclusions du rapport sont basées sur quatre méta-analyses dont deux communes pour les MC et les AVC et deux autres focalisés sur les AVC. Il est intéressant de noter qu'aucune association avec les AVC n'a été trouvée pour une consommation quotidienne de plus d'une portion de produits laitiers riches en matière grasse (> 10 % de matières grasses). Les études citées rapportent des réductions de risque de MCV et AVC de 10 à 20 % entre les plus forts et plus faibles consommateurs (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Deux études prospectives ont été publiées par la même équipe suédoise. Elles portent sur la consommation de produits laitiers et le risque d'AVC chez les hommes et les femmes (Larsson, Virtamo, et Wolk 2012) et le risque d'IM (Patterson *et al.* 2013) seulement chez les femmes. Un risque réduit d'AVC a été trouvé pour une plus forte consommation de produits laitiers à faibles teneurs en matière grasse (lait à 0,5 % de matière grasse, yaourt à 3 % et fromage blanc à 4 % et fromage de 10 à 17 % de matière grasse) (RR = 0,88 [0,80 - 0,97], p = 0,03) ; une réduction du risque a été rapportée pour les AVC ischémiques (RR = 0,87 [0,78 - 0,98], p = 0,03) mais pas pour les AVC hémorragiques. La consommation de fromage était inversement associée au risque d'infarctus du myocarde (IM) (HR = 0,74 [0,60 - 0,91], p = 0,006).

Méta-analyses

Une méta-analyse postérieure portant sur l'association entre le lait, les produits laitiers et le risque cardiovasculaire a été identifiée (Soedamah-Muthu *et al.* 2011). Elle regroupe 17 études prospectives. Une association inverse modeste a été trouvée entre consommation de lait et risque de MCV global, sur la base de seulement quatre études (pour 200 mL/j, RR = 0,94 [0,89 - 0,99]). Aucune association n'a été trouvée entre consommation de lait et risque de MC (six études), ou risque d'AVC (six études). Cependant, une association inverse à la limite de la significativité entre consommation de lait et AVC n'a été rapportée que chez les femmes, (RR = 0,88 [0,78 - 1,01], I² = 0 %).

Mécanismes plausibles

L'association inverse entre les produits laitiers et le risque de MCV pourrait être liée aux diverses actions de leurs constituants sur les facteurs cardio-métaboliques. Ainsi, le calcium, le potassium, le phosphore, le magnésium, la vitamine D, les différents acides gras (à chaîne courte et moyenne) et les protéines, dont certains peptides bioactifs, auraient un impact favorable sur le métabolisme des lipides, réduiraient la tension artérielle et augmenteraient la sensibilité à l'insuline. La vitamine K2 jouerait un rôle dans la réduction de la calcification des vaisseaux sanguins et le maintien de l'intégrité des parois des vaisseaux sanguins.

Limites

Compte tenu des problèmes de classification des produits laitiers dans les études analysées, il apparaît difficile de distinguer précisément les effets sur la prévention des MCV de tel ou tel produit, voire des produits laitiers à forte teneur en matière grasse de ceux à teneur réduite. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre consommation de produits laitiers et risque de MCV.

⁸ Estimation des portions : lait = 240 mL, yaourt= 240 mL, fromage= 45 g.

Conclusion

L'ensemble des études suggère une réduction du risque mais les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale entre la consommation de produits laitiers et le risque de MC et d'AVC.

4.3.2 Produits végétaux

4.3.2.1 Fruits et légumes

Rapport australien

Dans le rapport australien, la consommation de chaque portion supplémentaire de fruits et légumes au quotidien est associée à un risque réduit de MC. Cette conclusion est basée sur deux méta-analyses (Dauchet *et al.* 2006 ; He *et al.* 2007) qui incluent sept études de cohorte en commun, dont la plupart ont été conduites aux Etats-Unis (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Depuis 2009, sept études prospectives ont été publiées (Nagura *et al.* 2009 ; Joshipura *et al.* 2009 ; Oude Griep *et al.* 2010 ; Oude Griep *et al.* 2011a ; Oude Griep *et al.* 2011b ; Crowe *et al.* 2011 ; Larsson, Virtamo, et Wolk 2013b). Toutes convergent vers une réduction du risque.

Dans l'étude de Nagura (Nagura *et al.* 2009), conduite au Japon, une réduction significative de 11 % des MCV totales a été associée à une consommation de fruits de 3,9 portions par semaine et de 23 % pour une consommation de 5,9 portions par semaine, par rapport à une consommation de 0,9 portions par semaine. Pour les fruits, un effet significatif a été rapporté pour les AVC, ainsi que pour les MC, mais aucun effet significatif n'a été trouvé pour les légumes.

Joshipura (Joshipura *et al.* 2009) a conduit une étude prospective dans la NHS et la HPFS. Une réduction du risque de MCV est associée à une plus grande consommation de fruits pour un apport modéré en glucides (40 - 55 % de l'AET) (RR = 0,81 [0,70 - 0,94]). Pour chaque augmentation de trois portions par jour de légumes pour un apport faible en glucides (< 40 % de l'AET), le risque est diminué (RR = 0,82 [0,68 - 0,99]). Un effet préventif significatif est rapporté pour les légumes verts, les fruits et légumes riches en carotène et à la limite de la significativité pour les fruits et légumes riches en vitamine C. Aucun lien n'a été rapporté pour les agrumes, crucifères et les légumineuses.

Dans l'étude de Crowe (Crowe *et al.* 2011), conduite chez les hommes de la cohorte EPIC (donc à l'exclusion des participantes françaises et norvégiennes), la consommation quotidienne de plus de 8 portions est associée à une réduction du risque de MC fatales de 22 % (RR = 0,78 [0,65 - 0,95]), comparée à la consommation de 3 portions de fruits et légumes. Chaque portion supplémentaire de fruit ou légume de 80 g est associée à une réduction du risque de 4 %. Les réductions de risque sont plus marquées pour les fruits pour 2,5 à 3,9 portions (RR = 0,78 [0,68 - 0,91]) et pour plus de 4 portions (RR = 0,80 [0,69 - 0,94]) alors que les effets sont non significatifs pour les légumes. Si l'ajustement sur les fibres et les acides gras saturés est ajouté au modèle d'ajustement multivarié de base, il en résulte une réduction significative du risque de 21 % pour les fruits.

Trois études prospectives ont été conduites sur l'incidence de MC par Oude Griep (Oude Griep *et al.* 2010 ; Oude Griep *et al.* 2011a ; Oude Griep *et al.* 2011b) aux Pays-Bas. Une réduction du risque de MCV de 34 % a été trouvée pour une consommation de fruits et légumes supérieure à 475 g/j. La réduction de risque a été trouvée pour les fruits et légumes crus, mais aucun effet significatif n'a été trouvé pour les fruits et légumes transformés. Une analyse a également porté sur la couleur des fruits et légumes et la survenue de MC et d'AVC. Pour les MC, aucun effet significatif n'a été trouvé pour les quatre différentes couleurs de fruits et légumes (blanc, vert,

jaune-orange, rouge-violet), dont la couleur correspond à différents micro-constituants. Cependant, l'augmentation de 25 g/j de fruits et légumes de couleur orange est associée à une réduction de risque de MC de 26 %. Pour les AVC, un apport plus élevé de fruits et légumes de couleur blanche est inversement associé à la survenue d'AVC (quantité > 171 g/j, contre < 78 g/j, (HR = 0,48 [0,29 - 0,77]). Chaque augmentation quotidienne de 25 g de fruits et de légumes de couleur blanche est associée à une réduction du risque de 9 % d'AVC. Pommes et poires sont les plus contributeurs (55 %) de l'apport en fruits et légumes de couleur blanche.

Enfin, l'étude de Larsson (Larsson, Virtamo, and Wolk 2013), conduite dans une cohorte suédoise, met en avant une réduction du risque associée à certains fruits et légumes, pommes/poires et légumes verts.

Une réduction du risque d'AVC ischémique a été mis en avant pour une forte consommation de légumes dans l'étude ATBC (Alpha-Tocopherol Beta-Carotene study) (RR = 0,86 [0,76 - 0,99]) portant sur des sujets fumeurs (Hirvonen *et al.* 2000).

Mécanismes plausibles

Les fruits et les légumes jouent un rôle essentiel dans la protection des MCV. Ce groupe d'aliments présente une faible densité énergétique. Par ailleurs, ils apportent des fibres, des vitamines et des minéraux. Les fibres solubles diminuent le cholestérol plasmatique. La vitamine C, apportée surtout par les fruits et légumes crus, est dotée de propriétés antioxydantes à la base de son activité biologique. La vitamine B9, représentée par le groupe des folates, joue un rôle important dans le métabolisme de l'homocystéine, marqueur de risque de thrombose qui s'accumule dans le plasma lorsque le statut en folates est inférieur à la normale. Les légumes verts sont particulièrement riches en folates. Un apport alimentaire élevé de potassium réduit le risque de développement de l'hypertension artérielle, facteur de risque des MCV. En plus de ces micronutriments essentiels, les fruits et légumes possèdent de nombreuses molécules biologiquement actives, comme les polyphénols (particulièrement abondants dans les petits fruits rouges, et fruits à chair blanche) et les caroténoïdes non-provitaminiques (avec notamment la lutéine des légumes verts et le lycopène de la tomate) contribuant par leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires à la protection contre les MCV.

Conclusion

L'ensemble des études publiées depuis 2009 et les méta-analyses reprises dans le rapport australien converge vers un effet convaincant des fruits et légumes dans la prévention des MCV (MC et AVC), avec une recommandation de plus de 5 portions quotidiennes de 80 g chacune. Une portion quotidienne supplémentaire de fruits ou légumes diminue le risque de MCV d'environ 4 %, dès la première portion. La consommation d'une plus grande variété de fruits et légumes de couleurs différentes, contribuerait à une consommation des différents constituants d'intérêt dans la prévention des MCV.

4.3.2.2 Produits céréaliers complets

Rapport australien

Dans le rapport australien, la consommation de 1 à 3 portions par jour de céréales⁹ complètes est associée à une réduction du risque de MCV, avec un niveau de preuve de grade B. Ceci repose sur 18 études dont 3 méta-analyses, 5 analyses systématiques, 4 essais cliniques randomisés, 5 études prospectives et 1 étude cas-témoin, dont 15 convergent vers une réduction de risque. Par ailleurs, la consommation d'aliments à base de céréales riches en fibres, notamment provenant de l'avoine ou de l'orge, est associée à une réduction du risque de MCV chez les adultes (Australian

⁹ Une portion de céréales est définie comme 1 tranche de pain, 1 tasse de céréales, 1 *muffin*, biscuit ou *pancake*

Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Méta-analyses

Depuis 2009, deux méta-analyses (Ye *et al.* 2012 ; Cho *et al.* 2013) confirment cet effet de l'apport en céréales complètes sur la réduction du risque de MCV.

L'étude de Ye conclut sur une réduction du risque de 21 % pour un apport de 48-80 g/j de céréales complètes.

L'étude de Cho recommande des apports en fibres et céréales complètes supérieurs à une portion quotidienne, ce qui réduirait le risque de MCV de 30 % en moyenne. L'effet réducteur est apparu plus fort pour les AVC que pour les MC.

Par ailleurs, Threapleton (Threapleton *et al.* 2013) a examiné l'exposition aux fibres, dont celles provenant des céréales, et la survenue d'AVC. Dans l'étude des infirmières aux Etats-Unis, une réduction significative du risque d'AVC de 34 % a été observée pour une consommation de 5,7 g/j de fibres provenant de produits céréaliers *versus* une consommation de 1,4 g/j ; pour les AVC hémorragiques la réduction du risque persiste (RR = 0,51 [0,33 - 0,78]) mais pour les AVC ischémiques, l'effet est non significatif.

Etudes prospectives

Deux études prospectives ont également été publiées depuis 2009.

L'étude de Kaushik (S. Kaushik *et al.* 2009) montre un risque accru d'AVC totaux pour les consommations les plus faibles par rapport aux plus élevées de fibres de céréales (3 g *versus* 11 g).

Dans le volet observationnel de l'étude ATBC (Alpha-Tocopherol Beta-Carotene study), aucune relation n'est observée avec les fibres de céréales (Larsson *et al.* 2009).

Mécanismes plausibles

Les céréales complètes sont une source de vitamines, minéraux, et autres substances actives comme les lignanes. Par rapport aux produits raffinés, les produits complets ont un indice glycémique plus faible. Les constituants d'intérêt des céréales sont le magnésium et des antioxydants tels que la vitamine E, l'acide phytique et le sélénium, qui peuvent contribuer à réduire le risque de MCV. Les grains complets contiennent de 20 à 50 % de fibres solubles, qui réduisent le cholestérol et notamment le cholestérol LDL. Les fibres peuvent par leur action sur l'augmentation de la vidange gastrique et l'absorption des macronutriments agir sur les facteurs de risque cardiovasculaire, comme la cholestérolémie et la pression artérielle.

Conclusion

Le rapport australien et les données plus récentes convergent vers une réduction probable du risque de MCV liée à la consommation de produits céréaliers complets.

4.3.2.3 Légumineuses

Rapport australien

Le rapport australien n'a pas évalué l'association entre la consommation de légumineuses et l'incidence des MCV mais a analysé les relations entre l'hypercholestérolémie et la consommation de soja. Il a conclu qu'une consommation d'aliments à base de soja était associée à une réduction de la concentration plasmatique de cholestérol total et de cholestérol LDL (grade C) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

L'étude de Nagura (Nagura *et al.* 2009) rapporte une réduction du risque de 16 % de MCV (RR = 0,84 [0,74 - 0,95], p = 0,01) pour les forts consommateurs de légumineuses (4,5 portions/sem *versus* 0,8 portions/sem), essentiellement de soja au Japon.

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure sur les effets des légumineuses sur le risque de MCV.

4.3.2.4 Fruits à coque

Rapport australien

Le rapport australien compile les résultats de cinq essais cliniques randomisés portant sur une supplémentation en noix, amandes, pistaches ou arachides. La durée de supplémentation était relativement courte (trois à huit semaines) avec un nombre relativement faible de participants (n = 21-44). Les résultats convergent vers des effets favorables de la supplémentation sur les lipides sanguins (cholestérol et triglycérides) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Aucune étude ne porte sur les fruits à coque et le risque de MCV.

Etude d'intervention

Une étude d'intervention (PREDIMED) publiée par Estruch (Estruch *et al.* 2013) a suivi pendant presque cinq ans des sujets répartis en trois groupes : un groupe consommant une alimentation méditerranéenne avec un complément d'huile d'olive extra vierge (en moyenne consommation de 4 cuillères à soupe par jour), un groupe consommant une alimentation méditerranéenne avec un complément de fruits à coque (7,5 g d'amandes, 15 g de noix et 7,5 g de noisettes chaque jour) et un groupe témoin recevant des conseils pour une alimentation pauvre en lipides (30 % de l'AET sous forme de lipides). Cette étude a montré que les sujets ayant suivi une alimentation méditerranéenne avec, en ajout, des fruits à coque ou de l'huile d'olive, présentaient un risque d'événements cardiovasculaires (infarctus, AVC et décès par MCV) réduit de 30 %.

Limites

Compte tenu des problèmes de classification des fruits à coque, regroupés avec les fruits, il apparaît difficile de distinguer précisément les effets sur la prévention des MCV. Par ailleurs, on ne peut distinguer les produits bruts comme les amandes avec leurs téguments riches en composés bioactifs, des produits blanchis comme les amandes blanches. Enfin, dans l'étude PREDIMED, le groupe témoin ne suivant pas une alimentation méditerranéenne, il est difficile d'évaluer l'effet propre des fruits à coque.

Conclusion

Compte tenu du nombre faible d'études disponibles sur les MCV intégrant nos critères, et de l'absence d'évaluation propre des fruits à coque, il est difficile de conclure sur les effets de la consommation de ces produits vis-à-vis du risque de MCV.

4.3.3 Boissons non alcoolisées

4.3.3.1 Thé

Rapport australien

Le rapport australien conclut que la consommation de thé est associée à un risque réduit possible d'AVC (grade C). Cette conclusion est basée sur une méta-analyse (incluant huit études prospectives, deux études cas-témoins et une étude transversale) et une revue systématique (incluant quatre études prospectives, deux études cas-témoins et une étude transversale), une étude cas-témoins et deux études prospectives. Par contre, aucune association n'a été trouvée entre consommation de thé et MC (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Plusieurs études prospectives ont été publiées depuis 2010.

De Koning Gans *et al.* (de Koning Gans *et al.* 2010) ont étudié l'association entre la consommation de thé et la morbidité/mortalité cardiovasculaires. La consommation de thé est inversement associée aux MC (RR = 0,64, [0,46 - 0,90]) pour une consommation de plus de 6 tasses par jour ($p = 0,02$). Aucune association n'a été trouvée avec les AVC.

L'étude prospective de Kokubo (Kokubo *et al.* 2013) rapporte une réduction significative du risque d'AVC de 14% pour une consommation de 2 à 3 tasses de thé vert par jour (RR = 0,86 [0,78 - 0,95]) et de 20 % pour une consommation de plus de 4 tasses par jour (RR = 0,80 [0,73 - 0,89]). Les effets sont plus marqués pour l'AVC hémorragique que pour l'AVC ischémique. Aucune association significative n'a été observée pour les MC.

L'étude prospective de Larsson (Larsson, Virtamo, et Wolk 2013a) rapporte que la consommation élevée de thé noir est associée à une réduction de risque de MCV sans relation dose-réponse. Pour 4 tasses ou plus par jour *versus* aucune, le RR était de 0,79 ([0,61 - 0,98], $p = 0,03$). Aucun effet significatif n'a été trouvé pour l'AVC hémorragique et dans une moindre mesure pour l'infarctus cérébral (RR = 0,77 ([0,59 - 1,01], $p = 0,06$).

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont également été publiées depuis le rapport australien.

Celle de Arab (Arab, Liu, et Elashoff 2009) porte sur la consommation de thé et le risque d'AVC. Quel que soit leur pays d'origine, les individus consommant plus de 3 tasses de thé par jour avaient un risque d'AVC réduit de 21 % par rapport à ceux consommant moins d'une tasse par jour.

Shen *et al.* ont examiné dans leur méta-analyse l'effet dose-réponse de consommation de thé et le risque d'AVC (L. Shen *et al.* 2012). Une association inverse modeste mais statistiquement significative a été observée entre consommation de thé et risque d'AVC. Une augmentation de trois tasses par jour de consommation de thé est associée à une diminution de 13 % du risque d'AVC. L'effet bénéfique a été trouvé pour l'AVC ischémique, mais pas pour l'AVC hémorragique. Les effets sont plus marqués chez les hommes et aussi pour le thé vert.

Limites

Les limites des analyses sur la consommation de thé portent sur les difficultés à prendre en compte la variabilité associée à la composition des thés, qui dépend des variétés, des modes de fabrication, de préparation (infusion courte ou longue), et de la manière de consommer (avec ou en dehors des repas, avec ou sans lait).

Mécanismes plausibles

Les effets du thé, vert ou noir, peuvent être attribués à la présence de polyphénols, en particulier les catéchines avec surtout le gallate d'épigallocatechol (EGCG). Les catéchines représentent une classe importante de polyphénols dans le thé qui peuvent exercer un effet protecteur vis-à-vis des MCV *via* un large éventail d'effets bénéfiques : antioxydant, anti-inflammatoire, antihypertenseur, protecteur vis-à-vis de la dysfonction endothéliale, et agissant favorablement sur le métabolisme des lipides (en diminuant leur absorption intestinale en inhibant les lipases gastriques, en augmentant la thermogénèse, en stimulant la lipolyse). Les feuilles de thé vert séchées contiennent de 30 % à 42 % de catéchines, et celles de thé noir de 3 % à 10 % de catéchines, cette différence étant due à l'oxydation des catéchines pendant la fabrication. Par ailleurs, le thé noir est riche en flavonols (la quercétine, notamment) qui pourrait être un facteur protecteur des MCV (Hollman, Geelen, et Kromhout 2010).

Conclusion

Les études prospectives et les méta-analyses convergent vers une réduction du risque probable de MCV, notamment les AVC, associée à une consommation quotidienne de thé (vert ou noir), avec une protection autour de 20 % à partir de 3 à 4 tasses par jour.

4.3.3.2 Café

Rapport australien

Dans le rapport australien, la consommation de café n'est pas associée à un risque de maladie coronarienne. La conclusion est basée sur une méta-analyse, trois études prospectives et une étude cas-témoins (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Cinq études prospectives ont été publiées depuis 2009.

L'étude de Lopez-Garcia (Lopez-Garcia *et al.* 2009) montre que la consommation de café à long terme peut réduire le risque d'AVC chez les femmes. Les consommatrices de 2 à 3 tasses par jour et de plus de 4 tasses par jour ont un risque réduit de 19 % et 20 % respectivement. La réduction est plus forte pour les non-fumeuses ou ex-fumeuses.

De Koning Gans (de Koning Gans *et al.* 2010) a étudié l'association entre la consommation de café (et de thé) et la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Une relation de type courbe en U a été trouvée entre le café et les MC, avec le risque le plus faible pour 2 à 3 tasses. Aucune association n'a été trouvée entre café et AVC.

Larsson et Orsini ont rapporté que la consommation de café est associée à une diminution de risque d'AVC ischémique et hémorragique sous-arachnoïdien, mais pas hémorragique intracérébral (Larsson and Orsini 2011). Les RR sont de 0,78 (0,66 - 0,91), 0,75 (0,64 - 0,88) et de 0,77 (0,63 - 0,92) pour une consommation quotidienne de café de 1 à 2 tasses, de 3 à 4 tasses, et plus de 5 tasses respectivement comparé à une consommation inférieure à 1 tasse. L'association entre la consommation de café et l'infarctus cérébral est inchangée par le tabagisme, l'indice de masse corporelle, les antécédents de diabète ou d'hypertension, ou la consommation d'alcool.

L'étude prospective de Floegel (Floegel *et al.* 2012) basée sur la cohorte EPIC ne rapporte aucune association entre consommation de café et MCV.

L'étude prospective de Kokubo (Kokubo *et al.* 2013) associe la consommation de café à une diminution significative du risque de MCV : pour une tasse quotidienne RR = 0,84 (0,76 - 0,92), pour plus de 2 tasses par jour RR = 0,89 (0,80 - 0,99), et d'AVC : pour 1 tasse par jour RR = 0,80

(IC95 % = [0,72 - 0,90]) et pour plus de 2 tasses par jour RR = 0,81 (IC95 % = [0,72 - 0,91], aucune association n'a pas été retrouvée pour les MC.

Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont été également publiées.

La méta-analyse de Wu (Wu *et al.* 2009) intègre 21 études de cohortes prospectives indépendantes. Une consommation modérée de café (3-4 tasses) est associée à un risque significativement plus faible de MC chez les femmes (RR = 0,82 [0,73 - 0,92], $p < 0,001$) et chez les hommes (RR = 0,87 [0,80 - 0,86], $p = 0,001$).

La méta-analyse de Kim comprend neuf études et montre qu'une consommation quotidienne de café de 4 tasses ou plus a un effet préventif sur les AVC (Kim *et al.* 2012). Toute population confondue, le risque relatif (RR) d'AVC pour la catégorie la plus élevée *versus* la plus basse de la consommation de café est de (RR = 0,83, IC95 % = [0,76 - 0,91]). Les analyses pour différents sous-groupes (populations européennes, femmes uniquement) montrent des niveaux similaires de réduction du risque.

Une revue systématique et une méta-analyse d'études prospectives sur la relation dose-réponse, conduites par Mostofsky, ont permis d'évaluer la relation entre consommation habituelle de café et risque d'événements cardiaques (Mostofsky *et al.* 2012). Cinq études prospectives ont été retenues. Cette méta-analyse met en lumière une relation de type courbe en J, statistiquement significative, entre consommation de café et insuffisance cardiaque. Comparativement à l'absence de consommation, l'association inverse la plus forte est observée pour 4 quatre tasses quotidiennes. Un risque potentiellement plus élevé est observé à des niveaux plus élevés de consommation. Aucune différence n'est observée entre hommes et femmes. La teneur en principes actifs varie en fonction des modes de préparation, ce qui rend difficile toute quantification.

Une méta-analyse plus récente (Ding *et al.* 2014) intégrant 36 études prospectives a également rapporté une relation non-linéaire (courbe en U) entre la consommation de café et le risque cardiovasculaire (P pour l'hétérogénéité = 0,09, $P < 0,001$, P de la non-linéarité $< 0,001$), à la fois sur le risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral. Le moindre risque est observée pour une consommation quotidienne de 3 à 5 tasses. Une consommation supérieure à 5 tasses n'était associée ni à une diminution significative, ni à une augmentation du risque de MCV.

Mécanismes plausibles

Les effets bénéfiques du café, consommé à des doses modérées, peuvent être attribués à la caféine, aux polyphénols, en particulier des dérivés de l'acide caféique, et des diterpènes, le kahwéol et le cafestol. Comme la réduction du risque de MCV a été observée pour la consommation de café décaféiné (O'Keefe *et al.* 2013), la fraction polyphénolique serait vraisemblablement responsable de l'effet protecteur du café, pour les propriétés similaires des catéchines du thé : antioxydante et anti-inflammatoire. Par ailleurs, les diterpènes auraient également des propriétés anti-angiogéniques et anti-inflammatoires.

Conclusion

Les études prospectives et les méta-analyses suggèrent une réduction du risque de pathologies cardiovasculaires associée à une consommation quotidienne modérée de café, mais les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale. Cette association semble également valable pour le café décaféiné.

4.3.3.3 Boissons sucrées et boissons édulcorées

Rapport australien

Rien n'est mentionné dans le rapport australien sur l'impact de la consommation de boissons sucrées et le risque de MVC (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Plusieurs études prospectives ont été publiées depuis 2009.

Fung *et al.*, dans leur étude sur la santé des infirmières, ont trouvé un risque significativement accru de 23 % de MC pour une consommation quotidienne de 1 boisson sucrée, et ce risque augmente pour une consommation quotidienne de 2 boissons (Fung, Malik *et al.* 2009).

L'augmentation du risque de MCV a été confirmée chez les hommes américains dans l'étude de Gardener (Gardener *et al.* 2012). La consommation quotidienne de boissons sucrées non édulcorées *versus* aucune est associée à un risque accru de MCV tout événement (AVC, IM) (RR = 1,57 [1,05 - 2,35], $p < 0,05$), alors que l'association n'est pas significative pour les boissons édulcorées (RR = 1,59 [0,92 - 2,74], $p > 0,05$).

Concernant le risque d'AVC, l'étude de Bernstein (Bernstein *et al.* 2012), conduite chez les professionnels de la santé aux Etats-Unis, montre que, comparée à la consommation d'aucun soda sucré, la consommation quotidienne d'un soda sucré augmente le risque d'AVC totaux de 16 %. Ce risque persiste pour une consommation quotidienne d'une boisson édulcorée.

Enfin, concernant les MC, De Koning a publié les résultats obtenus à partir de la cohorte HPFS (de Koning *et al.* 2012). La consommation de boissons sucrées est associée à un risque accru de MC (+20 % pour 4,5 prises hebdomadaires *versus* jamais). Dans cette étude, la consommation de boissons édulcorées n'est pas associée aux MC.

Une revue récente (Keller, Heitmann, et Olsen 2015) indique que les données sont suggestives mais limitées pour les événements cardiovasculaires, même s'il a été montré que les forts consommateurs de boissons sucrées ont un risque plus élevé d'avoir un syndrome métabolique (+20 %).

Mécanismes plausibles

Les boissons sucrées sont responsables d'une augmentation du risque de MCV, certainement *via* plusieurs mécanismes, notamment une détérioration du profil lipidique (triglycéridémie) et une augmentation de l'inflammation.

Conclusion

La consommation de boissons sucrées est probablement associée à une augmentation du risque de MCV. Pour la consommation de boissons édulcorées, l'Anses en 2015 concluait, dans son rapport sur les édulcorants intenses que les études sont hétérogènes dans leur méthode et leur qualité et rapportent des résultats divergents. Il n'est donc pas possible de conclure à un éventuel effet positif ou négatif de la consommation d'édulcorants intenses sur le risque cardiovasculaire (Anses, 2015).

4.3.4 Boissons alcoolisées

Rapport australien

Dans le rapport australien, la consommation régulière d'alcool, correspondant à un apport quotidien d'un verre pour les femmes et de 1,5 à 2 verres pour les hommes, est associée à un risque réduit de MCV. Elle augmente le taux de cholestérol HDL. Ces conclusions sont basées sur 8 essais cliniques randomisés (RCT), 16 études prospectives (toutes publiées avant 2001) et 10 études de cohorte. Toutes les études incluses ont été menées dans la population générale adulte (plus de 18 ans) et présentaient un faible risque de biais méthodologiques. Les RCT ont été conduits sur un nombre restreint de participants (moins de 70) et les prises d'alcool administrées étaient de 40 g pour les hommes et de 30 g pour les femmes. Sur les 8 RCT, 7 ont montré que la

consommation d'alcool augmentait significativement les concentrations plasmatiques de cholestérol HDL. Un essai sur les huit a montré une augmentation non significative. Aucune recommandation n'a été formulée sur le type de boisson (vin, bière et spiritueux). Les études de cohorte ont montré une diminution du risque de mortalité coronarienne associée à la consommation d'alcool (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont été publiées depuis le rapport australien.

La méta-analyse de Costanzo a été conduite à partir de 18 études, dont 12 prospectives et 6 cas-témoins (Costanzo *et al.* 2011). Une relation de type courbe en J a été confirmée entre consommation de vin et risque cardiovasculaire (déjà mise en évidence dans la méta-analyse publiée par la même équipe en 2002 (Di Castelnuovo *et al.* 2002). Une relation de type courbe en J a également été mise en évidence pour la bière. A partir de 16 études pour le vin et de 13 pour la bière, le risque minimal a été observé à 25 g/j d'alcool correspondant à une réduction de risque de 32 % (soit environ 600 mL/j pour la bière, et 300 mL/j pour le vin). Le risque restait significativement diminué mais, dans une moindre mesure, jusqu'à 70 g d'alcool pour le vin et 55 g d'alcool pour la bière.

La méta-analyse de Ronksley (Ronksley *et al.* 2011) repose sur 87 analyses de cohortes prospectives dont 29 portent sur l'incidence de MC et 17 sur l'incidence d'AVC. Les risques relatifs (RR) pour les consommateurs d'alcool *versus* les non-consommateurs étaient de 0,71 [0,66 - 0,77] pour les MC et de 0,98 [0,91 - 1,06] pour les AVC. Les études dose-réponse ont révélé que le risque le plus faible de coronaropathie correspond à la consommation de 1 à 2 verres par jour. Les auteurs concluent qu'une consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit de MCV, notamment de MC.

Enfin, la publication de Drogan (Drogan *et al.* 2012) porte sur une méta-analyse et une étude cas-témoin nichée dans l'étude prospective EPIC. Dans la méta-analyse, comparativement aux sujets consommant quotidiennement entre 0 et 6 g d'alcool, une diminution du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les femmes consommant 12 g/j d'alcool (HR = 0,31 [0,10 - 0,97]) et chez les hommes consommant 24 à 60 g/j (HR = 0,57 [0,33 - 0,98]) ou plus de 60 g/j d'alcool (HR = 0,30 [0,12 - 0,78]). Une tendance d'un risque accru d'AVC est associée à une consommation plus élevée d'alcool (non significatif). Cependant un risque accru d'AVC a été trouvé chez les non-consommateurs d'alcool. Dans la méta-analyse, aucun effet significatif des polymorphismes d'alcool déshydrogénase, supposé expliquer les effets de l'alcool sur les MCV, n'a été montré.

Mécanismes plausibles

Une consommation faible à modérée d'alcool ne semble pas associée à une augmentation des triglycérides plasmatiques, alors qu'une consommation élevée induit une hypertriglycéridémie. Par ailleurs, le vin et dans une moindre mesure la bière contiennent également des polyphénols qui peuvent contribuer aux effets protecteurs par leurs actions précédemment décrites, et qui peuvent expliquer la courbe en J.

Conclusion

Une réduction du risque de MCV est probable, pour une consommation modérée d'alcool, de l'ordre de 25 g/j chez les hommes (environ 2 verres) et de 12 g/j chez les femmes (soit environ 1 verre).

4.3.5 Typologies alimentaires

Rapport australien

Les typologies alimentaires n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

4.3.5.1 Typologies alimentaires définies *a priori*

Etudes prospectives

Cinq études prospectives basées sur des typologies alimentaires définies *a priori* ont été publiées depuis 2009. Toutes conduisent à une réduction du risque de MCV chez les individus ayant des scores plus forts d'adhésion à une alimentation méditerranéenne (Fung, Rexrode, *et al.* 2009 ; Martinez-Gonzalez *et al.* 2011 ; Gardener *et al.* 2011 ; Misirli *et al.* 2012 ; Hoevenaar-Blom *et al.* 2012). Elles ont été conduites dans plusieurs pays (Pays-Bas, Espagne, Grèce et Etats-Unis) avec le score *alternate-Med*, pour la première, et le classique Med-score pour les autres.

Deux études prospectives montrent une réduction du risque de 15 à 25 % pour une augmentation du score de 2 points (Martinez-Gonzalez *et al.* 2011 ; Misirli *et al.* 2012), les scores allant de 0 à 9. De plus, ces deux études mettent en avant les effets réducteurs du risque de MCV de catégories ou sous-catégories d'aliments, avec une tendance de réduction du risque pour les légumes (-16 %), les légumes secs (-14 %) et l'huile d'olive (-20 %) dans l'étude de Misirli (Misirli *et al.* 2012), et un effet significatif pour un apport de fruits incluant les fruits à coque (-42 %) supérieur à 300 g/j pour les femmes et supérieur à 235 g/j pour les hommes dans l'étude de Martinez-Gonzales (Martinez-Gonzalez *et al.* 2011).

Méta-analyses

Trois méta-analyses ont été publiées.

Dans la méta-analyse de Sofi (Sofi *et al.* 2013), une augmentation de 2 points du score d'adhésion à l'alimentation méditerranéenne (score allant de 0 à 18, pour un respect minimal et une adhésion maximale, respectivement) est associée à une réduction du risque de MCV de 10 %.

La méta-analyse de Salehi-Abargouei (Salehi-Abargouei *et al.* 2013) concerne l'alimentation de type DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) définie dans la partie 1.4.5.1. Bien qu'elle repose sur un nombre restreint d'études, elle montre qu'une telle alimentation peut protéger de façon significative contre le développement de MCV, MC, AVC et d'insuffisance cardiaque de 20 %, 21 %, 19 % et 29 %, respectivement.

Enfin, la méta-analyse de Noto (Noto *et al.* 2013) montre que, si une alimentation faible en glucides a tendance à limiter l'apport en fibres et en fruits et à augmenter la consommation de protéines d'origine animale, de cholestérol et de graisses saturées, aucun effet significatif n'a été trouvé sur l'incidence et la mortalité cardiovasculaires.

Etude d'intervention

Dans l'étude d'intervention PREDIMED de Estruch (Estruch *et al.* 2013), les sujets ont été divisés en trois groupes : un groupe « alimentation méditerranéenne » avec complément en huile d'olive extra vierge, un groupe « alimentation méditerranéenne » avec complément en fruits à coque et un groupe « témoin » recevant des conseils pour un régime hypocalorique. Après un suivi de presque cinq ans, l'étude montre que l'alimentation méditerranéenne avec en ajout, 4 cuillères à soupe d'huile d'olive par jour, ou 30 g/j de fruits à coque (7,5 g d'amandes, 15 g de noix et 7,5 g de noisettes chaque jour), réduit de 30 % environ le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus, AVC et décès par MCV).

Mécanismes plausibles

L'adhésion à une alimentation méditerranéenne ou de type DASH, plus riche en produits végétaux, est favorable à la santé vasculaire car il privilégie les aliments de forte densité nutritionnelle (quantité de micronutriments pour 100 kcal), c'est-à-dire riches en fibres, vitamines, minéraux et

microconstituants (polyphénols, caroténoïdes, phytostérols), comparativement à leur apport calorique et avec des quantités faibles à modérées d'acides gras saturés, de sel et de sucre. Les nutriments à privilégier ou à limiter vont affecter les différents facteurs du risque cardiovasculaire *via* les différents mécanismes précédemment décrits et sont en accord avec un ensemble de recommandations se rapprochant au mieux de ces typologies alimentaires.

4.3.5.1 Typologies alimentaires définies *a posteriori*

Une seule étude a été réalisée sur les typologies alimentaires définies *a posteriori*. Elle a porté sur la même cohorte SUN que celle utilisée pour l'étude *a priori* conduite par Martinez-Gonzalez (Martinez-Gonzalez *et al.* 2009). Cette étude a identifié deux typologies alimentaires : une typologie occidentale (caractérisée par une forte consommation de fast-food, pommes de terre, matières grasses, produits laitiers, viande hors volaille et viande transformée, sauces, plats préparés, produits de boulangerie et viennoiseries, céréales raffinées, sodas, œufs, produits sucrants ajoutés (sucre, miel, confiture) et une faible consommation de produits laitiers à faible teneur en matières grasses), et une typologie méditerranéenne (caractérisée par la consommation de légumes, fruits, poisson, volaille, produits laitiers à faible teneur en matières grasses, céréales complètes, fruits à coque, huile d'olive et légumineuses). Aucune association n'a été observée entre l'alimentation méditerranéenne et l'incidence de MCV. Par contre, une augmentation significative du risque de MCV a été trouvée pour l'alimentation de type occidental (Q5 vs Q1 : HR = 2,10 [1,06 - 4,18], p = 0,02).

4.3.5.2 Conclusion sur les typologies alimentaires

Les études prospectives et les méta-analyses sur les alimentations de type méditerranéen ou DASH convergent vers une réduction convaincante du risque associée à une meilleure adhésion à ces alimentations vis-à-vis des MCV, à opposer à l'alimentation de type occidental. Ces alimentations mettent en avant une réduction de la consommation de sel, de viandes transformées, de viande hors volaille, de boissons sucrées, et une plus grande consommation de céréales complètes, fruits, légumes, légumineuses, produits laitiers faibles en lipides, fruits à coque et huile d'olive.

4.4 Conclusion sur les MCV

Dans leur ensemble les données récentes confortent les conclusions du rapport australien, en les précisant. La réduction du risque de MCV associée à la consommation de fruits et légumes et au suivi d'une alimentation de type prudent, tel que l'alimentation méditerranéenne ou de type DASH, est qualifiée de convaincante. La réduction du risque associée à la consommation de thé, de boissons alcoolisées, de produits céréaliers complets et de poisson peut être qualifiée de probable, de même que l'augmentation du risque associée à la consommation de viande hors volaille, de viande transformée et de boissons sucrées (**Tableau 6**).

Tableau 6. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de MCV

Degré de certitude	Groupe	Nature de l'association
Convaincant	Fruits et légumes	Réduction du risque
	Alimentation de type prudent, méditerranéen ou DASH	Réduction du risque
Probable	Thé	Réduction du risque
	Boissons alcoolisées (vin, bière)	Réduction du risque (consommation modérée)
	Poisson	Réduction de risque d'AVC
	Viande hors volaille	Augmentation du risque
	Viande transformée	Augmentation du risque
	Produits céréaliers complets	Réduction du risque
	Boissons sucrées	Augmentation du risque
Données suggestives mais limitées¹⁰	Produits laitiers	Réduction du risque
	Café	Réduction du risque
Insuffisant	Oeufs	Pas de relation définie
	Légumineuses	Pas de relation définie
	Fruits à coque	Pas de relation définie
	Alimentation de type occidental	Pas de relation définie

¹⁰ Les données suggèrent une relation mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de cancers

5.1 Cancer colorectal

5.1.1 Introduction

5.1.1.1 Définition du cancer colorectal

Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. Le côlon et le rectum constituent la dernière partie du tube digestif, aussi appelée gros intestin. Il s'étend du cæcum au rectum (Schmoll *et al.* 2012). Dans le côlon, l'eau, certaines vitamines et certains minéraux sont absorbés et la transformation des déchets issus des intestins en matières fécales est achevée. Ces dernières sont ensuite expulsées par le rectum situé à l'extrémité. Le côlon contient une flore bactérienne (microbiote) très riche qui a de nombreuses fonctions. A la surface du côlon ou du rectum peuvent apparaître de petites tumeurs généralement bénignes, les polypes (Atkin *et al.* 2012). Certains types de polypes (polypes adénomateux ou adénomes) peuvent, avec le temps, se transformer en cancer : 10 % des adénomes atteignent 1 cm de diamètre et, parmi ceux-ci, environ un quart deviennent des cancers. Ce processus s'échelonne sur une dizaine d'années.

On estime ainsi que 60 à 80 % des cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome, ils sont appelés adénocarcinomes. Les autres cancers se développent directement à partir de la paroi colorectale. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés uniquement aux adénocarcinomes.

Concernant le cancer du côlon, on distingue le cancer du côlon proximal et le cancer du côlon distal, selon la partie du côlon touchée par la tumeur : un cancer du côlon proximal concerne la partie initiale du côlon, et un cancer du côlon distal la partie finale, près du rectum.

5.1.1.2 Epidémiologie du cancer colorectal

En 2012, on estimait à 42 152 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en France (INCa 2014). Environ 55 % de ces nouveaux cas de cancers, soit 23 200, surviennent chez l'homme. Le cancer colorectal se situe au 3^e rang des cancers les plus fréquents derrière le cancer de la prostate (56 841 nouveaux cas par an) et le cancer du sein (48 763). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge au niveau de la population mondiale s'élèvent ainsi à 38,4/100 000 chez l'homme et à 23,7/100 000 chez la femme (INCa 2014). Après avoir augmenté depuis 1980, les taux d'incidence ont tendance à se stabiliser voire à diminuer. Le cancer colorectal représente la deuxième cause de décès par cancer en France (après le cancer du poumon) avec environ 17 722 décès estimés en 2012 dont 52 % chez l'homme. Les taux de mortalité standardisés sur l'âge au niveau de la population mondiale s'élèvent ainsi à 13,3/100 000 chez l'homme et à 7,9/100 000 chez la femme (INCa 2014). On observe une tendance à la baisse des taux de mortalité depuis les années 80 chez l'homme comme chez la femme (INCa 2014). Cette tendance favorable pour la mortalité par cancer colorectal résulte des progrès réalisés dans la détection de la maladie grâce à un diagnostic plus précoce, à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et à une diminution de la mortalité opératoire.

Le taux de survie nette du cancer colorectal, c'est-à-dire la survie que l'on observerait si la seule cause de décès des patients atteints de cancer était le cancer, en France, est de 56 % à 5 ans.

5.1.1.3 Les facteurs de risque du cancer colorectal

Les principaux facteurs de risque de cancer colorectal sont (Schmoll *et al.* 2012) : l'âge, les habitudes de vie, la présence de polypes, les antécédents personnels et/ou familiaux de cancers, le surpoids et l'obésité, le tabac, le manque d'activité physique, les maladies inflammatoires du

côlon, les mutations prédisposant au risque de cancer colorectal (la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch ou HNPCC). On estime que 5 à 10 % des cancers colorectaux sont la conséquence de facteurs héréditaires. A ces facteurs viennent s'ajouter des maladies comme la maladie de Crohn, les colites ulcéraives, et des facteurs alimentaires et nutritionnels. En 2011, le WCRF a jugé que la viande hors volaille, la viande transformée, les boissons alcoolisées (chez les hommes), la masse grasse, l'adiposité abdominale et la taille augmentaient le risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve « convaincant » (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011). De même, l'association inverse entre le risque de cancer colorectal et la consommation d'aliments riches en fibres a été considérée comme « convaincante ». Les associations inverses entre l'incidence du cancer colorectal et la consommation de lait, de calcium et d'ail ont été considérées comme « probable », de même que l'association positive entre l'alcool (chez les femmes) et le risque de cancer colorectal. Le WCRF (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011) a donc proposé des recommandations de consommation uniquement pour ces groupes. Les conclusions scientifiques du rapport de 2007 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2007) avaient ensuite été traduites en recommandations pour la population française (INCa 2009).

5.1.2 Eléments de méthode

L'ensemble des groupes d'aliments identifiés par le SGT ont été pris en compte pour cette analyse sur les cancers. Par ailleurs, les relations avec les fibres sont également présentées en complément de la partie sur les produits céréaliers complets. De même, les liens avec les profils alimentaires seront également présentés.

L'interrogation de la base de données a fourni 616 articles pour la période janvier 2010 à septembre 2013. La lecture des titres et des résumés a permis de retenir 144 articles. Les articles exclus concernaient des études sur les mécanismes biologiques, des revues non systématiques, des travaux sur la mortalité ou sur la survie, des études portant uniquement sur des nutriments ou constituants non susceptibles d'être rattachés majoritairement à un groupe d'aliments et/ou des nutriments plasmatiques, des études portant uniquement sur l'apparition d'adénomes et non sur les cancers colorectaux eux-mêmes. Les articles portant sur les interactions avec des polymorphismes génétiques n'ont pas été retenus hormis lorsqu'ils pouvaient expliquer à eux seuls une relation. Les études rétrospectives cas-témoins n'ont été conservées que lorsqu'elles concernaient un ou des groupes alimentaires pour lesquels il n'y avait jusqu'alors aucune ou très peu d'information ou lorsque leur méthodologie était de bonne qualité et apportait une preuve scientifique supplémentaire. Au final, 53 articles ont été retenus et analysés : il s'agissait de 34 études d'observation (30 cohortes, 3 cas-témoins, 1 étude cas-témoins nichée) et 19 articles portant sur des méta-analyses ou données regroupées (*pooled*). Parmi les études de méta-analyses retenues, plusieurs correspondent à la publication de la méta-analyse réalisée en continu et utilisée par le WCRF. Lorsque c'est le cas, cela est précisé par la formule « qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF ».

Parmi les paramètres qui ont été retenus pour juger de la qualité des études en plus de leur caractère prospectif, la méthode utilisée pour définir l'exposition (validation du questionnaire, le nombre d'aliments dans le groupe considéré dans le cas d'un questionnaire), la durée du suivi, le nombre de cas, la définition et la vérification des cas de cancers (le couplage des données avec celles des registres ou des bases médico-administratives étant un élément important pour attester d'un cas), les facteurs d'ajustement et la prise en compte du nombre de tests effectués. Dans le cas du cancer colorectal, les facteurs d'ajustement relatifs au mode de vie à retenir étaient les suivants : les antécédents familiaux de cancer colorectal, l'IMC, le tour de taille, l'activité physique, le tabagisme, le niveau d'éducation, la prise d'aspirine, les antécédents personnels de diabète, la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS), la ménopause, l'usage de contraceptifs oraux et la participation au dépistage. Pour les facteurs alimentaires, autres que celui étudié, les variables d'ajustement étaient : l'apport calorique total, la consommation d'alcool, de viande hors volaille, de

viande transformée (dont les charcuteries), de produits laitiers, de fruits et légumes, les apports en fibres, en calcium, en folates.

5.1.3 Analyse des relations entre le risque de cancer colorectal et les consommations alimentaires

5.1.3.1 Produits animaux

5.1.3.1.1 *Viande hors volaille*

WCRF

L'expertise du WCRF de 2011 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011) a considéré comme « convaincante » la relation entre la consommation de viande hors volaille et le risque de cancer colorectal, dans le sens d'une augmentation de risque associée à celle de la consommation. Cette relation est jugée comme étant de type effet-dose. En effet, la méta-analyse du WCRF a montré un risque de cancer colorectal augmenté de 17 % pour chaque consommation supplémentaire de 100 g/j de viande hors volaille.

Etudes d'observation

Entre début 2010 et fin 2013, six publications correspondant à six études de cohortes ont été retenues pour analyser la relation entre consommation de viande hors volaille et cancer colorectal (Ollberding *et al.* 2012 ; Parr *et al.* 2013 ; Ruder *et al.* 2011 ; Cross *et al.* 2010 ; Egeberg *et al.* 2013 ; Takachi *et al.* 2011). Quatre d'entre elles ont étudié uniquement la relation consommation de viande hors volaille et cancer colorectal mais deux (Ollberding *et al.* 2012 ; Cross *et al.* 2010) ont également analysé le lien avec les apports en amines hétérocycliques qui sont des composés chimiques formés au cours de la cuisson de viande, du poisson et de la volaille, principalement lorsque ces aliments sont grillés à haute température ou cuits longtemps. Dans ce cas, les estimations des apports en ces composés sont à interpréter avec précaution, du fait des difficultés pour le sujet enquêté à estimer le degré de cuisson des aliments et du fait des tables de composition souvent très partielles.

Une étude, réalisée à partir de la cohorte américaine sur les cinq groupes ethniques de Californie et Hawaï (Ollberding *et al.* 2012), n'a mis en évidence aucune association entre consommation de viande hors volaille et incidence du cancer colorectal après un suivi moyen de 13,6 ans (RR = 0,98 (0,87 - 1,10) entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quintiles). Les niveaux de consommation de viande hors volaille étaient bas (médiane de consommation inférieure à 35 g/j dans le quintile le plus élevé) par rapport aux consommations habituelles rapportées en occident. En se limitant aux viandes grillées, aucun lien n'a également été mis en évidence. Cette étude a par ailleurs estimé les apports en amines hétérocycliques en se basant sur un questionnaire relatif aux niveaux de cuisson mais administré cinq ans après l'inclusion. Aucun lien n'a été mis en évidence avec l'incidence du cancer colorectal huit ans plus tard (RR = 0,90 (0,76 - 1,05) entre les deux groupes de consommation extrêmes définis à partir des quintiles).

Une autre analyse menée sur la cohorte norvégienne d'EPIC, n'incluant que des femmes suivies en moyenne onze ans, n'a pas mis en évidence de lien avec la consommation de viande hors volaille (HR = 0,92 (0,61 - 1,39) entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quintiles). Comme pour l'étude précédente (Ollberding *et al.* 2012), les niveaux de consommation étaient assez bas (quintile le plus élevé défini par une consommation supérieure à 35 g/j). En revanche, l'ensemble « viande hors volaille et viande transformée » était associé à une incidence accrue du cancer colorectal (HR = 1,40 (1,01 - 1,95) entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quintiles) (Parr *et al.* 2013).

Les quatre autres études de cohorte ont toutes rapporté un risque significativement augmenté de cancer colorectal (Ruder *et al.* 2011 ; Cross *et al.* 2010 ; Egeberg *et al.* 2013 ; Takachi *et al.* 2011).

Une étude menée dans le cadre de la cohorte NIH-AARP (Cross *et al.* 2010) a trouvé un risque augmenté pour les plus forts consommateurs de viande hors volaille par rapport aux plus faibles consommateurs (définis à partir des quartiles) :

- de cancer colorectal (RR = 1,24 [1,09 - 1,42]) ;
- de cancer du côlon (RR = 1,21 [1,03 - 1,41]) ;
- de cancer du rectum (RR = 1,35 [1,03 - 1,76]).

Le lien avec le cancer colorectal dans son ensemble était significatif dès le 3^e quartile soit dès une consommation quotidienne de 42 g/1000 kcal. Dans cette même étude, une association significative entre une augmentation des apports en amines hétérocycliques et en fer héminique et le risque de cancer colorectal a été observée.

Un autre travail, réalisé à partir de la cohorte NIH-AARP (Ruder *et al.* 2011), a montré un risque accru de cancer du côlon chez les plus forts consommateurs de viande hors volaille dix ans avant l'inclusion dans l'étude (RR = 1,31 [1,12 - 1,53]) entre les individus consommant quotidiennement 1,5 fois de la viande hors volaille et ceux en consommant 0,2 fois). Bien entendu, l'estimation de la consommation dix ans avant l'inclusion est tout à fait discutable et ce résultat ne sert qu'à renforcer les liens observés par ailleurs.

Une étude sur la cohorte japonaise JPHC (Takachi *et al.* 2011), suivie sept à douze ans, a montré une augmentation du risque de cancer du côlon avec la consommation de viandes de bœuf et de porc à l'inclusion chez les femmes (HR = 1,48 [1,01 - 2,17] entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quintiles), et une augmentation du risque de cancer du côlon distal avec la consommation totale de viandes chez les hommes (HR = 1,65 [1,09 - 2,52] entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quintiles).

Enfin, dans le cadre de la cohorte danoise d'EPIC (Egeberg *et al.* 2013) suivie treize ans en moyenne, il a été trouvé un risque augmenté de cancer du côlon, chez les hommes et femmes analysés ensemble, pour des consommations de viande d'agneau supérieures à 8 g/j (RR = 1,35 [1,07 - 1,71] par rapport à moins de 5 g/j) et dans une moindre mesure pour des consommations de bœuf supérieures à 45 g/j (RR = 1,30 [1,00 - 1,70] par rapport à moins de 22 g/j). Cette étude rapporte également une augmentation du risque de cancer du rectum au-delà de 54 g/j de viande de porc (RR = 1,63 [1,11 - 2,39] par rapport à moins de 27 g/j). Cette étude a également montré que la substitution de la viande hors volaille par du poisson réduit le risque de cancer du côlon (RR = 0,89 [0,80 - 0,99]).

Une étude cas-témoins sur les adénomes colorectaux (lésions pré-cancéreuses) a montré une tendance, non significative, à une proportion plus élevée d'adénomes colorectaux parmi les forts consommateurs de viande hors volaille par rapport aux plus faibles consommateurs (OR = 1,22, [0,98 - 1,52] entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quartiles) (Ferrucci *et al.* 2012). En revanche, cette étude a montré une proportion de cas de cancer plus importante parmi les plus forts consommateurs de viande hors volaille grillée (OR = 1,56 [1,04 - 2,36]) ainsi que chez ceux ayant les apports en amines hétérocycliques les plus élevés.

Méta-analyses

Ces études d'observation ont été complétées par trois méta-analyses dont deux concernaient spécifiquement la consommation de viande hors volaille (Alexander *et al.* 2011 ; D. S. Chan *et al.* 2011) et une troisième concernait un marqueur de celle-ci, le fer héminique (Bastide, Pierre, et Corpet 2011), ainsi qu'une étude des données regroupées de sept cohortes britanniques (Spencer *et al.* 2010).

Une méta-analyse de 25 études de cohortes (Alexander *et al.* 2011) a trouvé un risque significativement augmenté de 12 % pour le cancer colorectal (RR = 1,12 [1,04 - 1,21]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de viande hors volaille et, indépendamment, de 11 % pour le cancer du côlon, et de 19 % pour le cancer du rectum. Même si le risque du cancer du rectum associé à la viande hors volaille est plus élevé, l'incertitude sur le risque est plus grande

car le nombre de cas est généralement nettement plus faible. Les résultats de cette méta-analyse présentent une hétérogénéité non expliquée ($P=0,014$).

Une deuxième méta-analyse (D. S. Chan *et al.* 2011) qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, menée sur 13 études prospectives, a trouvé un risque augmenté de cancer colorectal de 22 % (RR = 1,22 [1,11 - 1,34]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de viande hors volaille et, indépendamment, de 17 % (RR = 1,17 [1,02 - 1,33]) pour le cancer du côlon et de 18 % (RR = 1,18 [0,98 - 1, 24]) pour le cancer du rectum. Une certaine hétérogénéité ($I^2=12\%$, $P = 0,333$ pour le cancer colorectal) a été mise en évidence, expliquée en grande partie par la manière de définir les tailles de portion (attribution de tailles standards ou choix de portions par les individus de l'enquête). Cette méta-analyse a démontré la linéarité de la relation avec un risque relatif de cancer colorectal augmenté de 14 % par 100 g/j supplémentaire (RR 100 g/j = 1,14 [1,04 - 1,24]).

Les données regroupées des sept cohortes anglaises, analysées comme une étude cas-témoins nichée n'ont quant à elles montré aucun lien entre consommation de viande hors volaille (seule ou avec la viande transformée) et cancer colorectal (Spencer *et al.* 2011). Cette étude présente cependant des limites et différences par rapport aux autres travaux de méta-analyses (absence d'ajustement sur de nombreux facteurs, faible nombre de cas ($n = 579$), recueil de l'alimentation uniquement par des enregistrements alimentaires de courte durée, inclusion de cohortes de végétariens...).

La méta-analyse sur le fer héminique (marqueur de la consommation de viande hors volaille et de viande transformée), sur cinq études prospectives, montrait une augmentation de 18 % du risque de cancer colorectal (RR = 1,18 [1,06 - 1,32]) chez les sujets ayant les plus forts apports par rapport à ceux ayant les plus faibles (Bastide, Pierre, and Corpet 2011).

Enfin, une méta-analyse (Aune, Chan *et al.* 2013), sur la consommation de viande hors volaille et la survenue d'adénomes colorectaux incluant 19 études cas-témoins et 7 études de cohorte, a montré un risque augmenté de 27 % (RR = 1,27 [1,16 - 1,40]) pour 100 g/j.

Mécanismes biologiques

L'association entre la consommation de viande hors volaille et l'augmentation du risque de cancer colorectal pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, la viande hors volaille contient de l'hème qui pourrait favoriser la formation de composés N-nitrosés cancérigènes par les bactéries du côlon ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et d'autres substances favorisant le développement de tumeurs (Bingham, Hughes, et Cross 2002 ; Cross, Pollock, et Bingham 2003 ; Joosen *et al.* 2009). La viande hors volaille cuite à des températures élevées conduit à la production d'amines hétérocycliques et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques susceptibles de favoriser le développement de cancers du côlon, en particulier chez les personnes prédisposées génétiquement (Sinha *et al.* 1994 ; Cross et Sinha 2004 ; Bingham 1999). Enfin la relation pourrait provenir de virus d'origine bovine (zur Hausen 2012).

Conclusion

Les études d'observation et les méta-analyses publiées entre 2010 et 2013 confirment l'existence convaincante d'un lien entre la consommation de viande hors volaille et le cancer colorectal, dans le sens d'une augmentation de risque avec l'augmentation de la consommation. Cependant il persiste une certaine variabilité des résultats entre les études, notamment parmi celles menées chez de faibles consommateurs de viande hors volaille dans lesquelles un lien n'est pas systématiquement observé. Cette observation amène à prendre avec précaution les résultats des méta-analyses indiquant, par modélisation, une augmentation des risques relatifs dès les valeurs basses de consommation. Par ailleurs, les méta-analyses les plus récentes tendent à montrer des risques relatifs estimés plus faibles que ceux rapportés dans les précédentes méta-analyses. Par exemple, dans l'expertise du WCRF publiée en 2007 (World Cancer Research, Fund, et Research

American Institute for Cancer 2007), le RR était de 29 % pour 100 g/j de viande hors volaille alors que dans celle publiée en 2011 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011), il n'est plus que de 17 % pour 100 g/j et, dans la méta-analyse de Chan (D. S. Chan *et al.* 2011), il est de 14 %. Cela provient peut-être d'une amélioration de la précision liée à l'inclusion d'un plus grand nombre d'études longitudinales.

5.1.3.1.2 Viande transformée

WCRF

D'après le WCRF de 2011, la relation entre la consommation de viande transformée et le risque de cancer colorectal est considérée comme « convaincante » dans le sens d'une augmentation de risque associée à celle de la consommation (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011). Cette relation est considérée comme étant de type effet-dose. La méta-analyse du WCRF a notamment observé une augmentation du risque de cancer colorectal de 18 % pour 50 g/j de viande transformée supplémentaire. Cette augmentation était également significative pour le cancer du côlon (24 % pour 50 g/j) mais pas pour le cancer du rectum.

Etudes d'observation

Entre 2010 et fin 2013, six publications correspondant à six études longitudinales ont été retenues pour analyser cette relation (Takachi *et al.* 2011 ; Ollberding *et al.* 2012 ; Egeberg *et al.* 2013 ; Cross *et al.* 2010 ; Parr *et al.* 2013, Ruder *et al.* 2011).

Trois études menées à partir des données de la cohorte américaine sur les cinq groupes ethniques de Californie et Hawaï (Ollberding *et al.*, 2012), de la cohorte japonaise JPHC (Takachi *et al.* 2011) et de la cohorte danoise d'EPIC (Egeberg *et al.* 2013), n'ont mis en évidence aucune relation significative entre la consommation de viande transformée (dont la charcuterie) et le risque de cancer colorectal sur sept ans.

En revanche, la cohorte NIH-AARP (Cross *et al.* 2010) a mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer colorectal (RR = 1,16 [1,01 - 1,32]) et ne augmentation à la limite de la significativité de cancer du rectum seul (RR = 1,30 [1,00 - 1,68] entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quartiles). Le lien avec le cancer colorectal dans son ensemble était significatif dès le 3^e quartile soit dès une consommation quotidienne de 12 g/1000 kcal.

Un autre travail, réalisé à partir de la cohorte NIH-AARP (Ruder *et al.*, 2011) a montré un risque accru de cancer du côlon chez les plus forts consommateurs de viande transformée dix ans avant l'inclusion dans l'étude (RR = 1,24 [1,06 - 1,45] entre les individus consommant plus d'1 fois par jour de la viande transformée et ceux en consommant 1 fois tous les 5 jours). Bien entendu, l'estimation de la consommation dix ans avant est tout à fait discutable et ce résultat ne sert qu'à renforcer les liens observés par ailleurs.

Enfin, l'étude de Parr a mis en évidence chez les femmes de la cohorte norvégienne NOWAC suivies pendant onze ans, un risque augmenté de cancer colorectal de 59 % (RR = 1,59 [1,19 - 2,12] entre celles consommant moins de 15 g/j et celles consommant plus de 60 g/j de viande transformée) (Parr *et al.* 2013). Cette augmentation était observée aussi bien pour le cancer du côlon (RR = 1,54 [1,09 - 2,19]) que pour le cancer du rectum (RR = 1,71 [1,02 - 2,85]).

Une étude cas-témoins sur les adénomes colorectaux (lésions pré-cancéreuses) a également montré une tendance, non significative, à une proportion plus élevée d'adénomes colorectaux parmi les forts consommateurs de viande transformée par rapport aux plus faibles consommateurs (OR = 1,23 [0,99 - 1,54] entre les deux groupes extrêmes définis à partir des quartiles) (Ferrucci *et al.* 2012).

Méta-analyses

Les études d'observation ont été complétées par les résultats de deux méta-analyses concernant spécifiquement la consommation de viande transformée (Alexander, Miller *et al.* 2010 ; D. S. Chan *et al.* 2011) ainsi qu'une étude de données regroupées de 7 cohortes britanniques (Spencer *et al.* 2010). La méta-analyse précédemment présentée concernant le fer héminique (Bastide, Pierre, et Corpet 2011) peut également, dans une moindre mesure, contribuer à l'analyse car la viande transformée et notamment la charcuterie en est une source non négligeable.

Une méta-analyse de 20 cohortes (Alexander, Miller *et al.* 2010) a trouvé un risque significativement augmenté de 16 % pour le cancer colorectal (RR = 1,16, IC95 % = [1,10 - 1,23]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de viande transformée et, indépendamment, de 19 % (RR = 1,19, IC95 % = [1,10 - 1,28]) pour le cancer du côlon et de 18 % (RR = 1,18 [1,03 - 1,36]) pour le cancer du rectum. Selon cette même étude, le risque relatif serait plus élevé chez les hommes que chez les femmes mais il a été estimé à partir d'un nombre d'études moins important.

Une deuxième méta-analyse (D. S. Chan *et al.* 2011), qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, menée sur 13 études prospectives, a trouvé un risque augmenté de cancer colorectal de 18 % (RR = 1,18 [1,10 - 1,28]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de viande transformée et, indépendamment, de 24 % pour le cancer du côlon (RR = 1,24 [1,13 - 1,35]) et de 12 % pour le cancer du rectum (RR = 1,12 [0,99 - 1,28]). Une certaine hétérogénéité a été mise en évidence ($I^2 = 12\%$, $P = 0,33$ pour le cancer colorectal), en grande partie expliquée par la manière de définir les tailles de portion (attribution de tailles standards ou choix de portions par les individus de l'enquête). Dans cette méta-analyse, la linéarité de la relation a été étudiée et a été démontrée avec un risque relatif augmenté de 18 % par 50 g/j supplémentaire (RR 50 g/j = 1,18 [1,10 - 1,28]). Cette étude a analysé l'ensemble « viande hors volaille et viande transformée » et a montré un risque augmenté de 22 % (RR = 1,22 [1,11 - 1,34]) de risque de cancer colorectal entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de viande hors volaille et de viande transformée. L'augmentation du risque est linéaire, jusqu'à 140 g/j, avec un RR de 1,14 [1,04 - 1,24] pour chaque consommation supplémentaire de 100 g/j de l'ensemble viande hors volaille et viande transformée. L'augmentation de risque de cancer du côlon étant de 25 % et celle de cancer du rectum de 31 % entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de viande hors volaille et viande transformée.

Les données regroupées des sept cohortes anglaises, analysées comme une étude cas-témoins nichée, n'ont quant à elles montré aucun lien entre consommation de viande transformée (seule ou avec la viande hors volaille) et cancer colorectal (Spencer *et al.* 2010). Cette étude présente cependant des limites et différences par rapport aux autres travaux (absence d'ajustement sur de nombreux facteurs, faible nombre de cas [$n = 579$], recueil de l'alimentation uniquement par des enregistrements alimentaires de courte durée, inclusion de cohortes de végétariens, etc.).

Une méta-analyse (Aune, Chan, *et al.* 2013), incluant 19 études cas-témoins et 7 études de cohorte, sur la consommation de viande transformées et la survenue d'adénomes colorectaux a montré un risque augmenté de 29 % (RR = 1,29 [1,10 - 1,53]) pour une consommation de 50 g/j.

Mécanismes biologiques

Comme pour la viande hors volaille, l'association entre la consommation de viande transformée et l'augmentation du risque de cancer colorectal pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, la viande transformée – comme la viande hors volaille – contient de l'hème susceptible de former des composés N-nitrosés cancérigènes en formant des adduits à l'ADN, ainsi que des formes aldéhydes toxiques à partir de la peroxydation des lipides (Bingham, Hughes, et Cross 2002 ; Cross, Pollock, et Bingham 2003 ; Joosen *et al.* 2009). En outre, l'ajout de nitrites et nitrates pour la conservation de la viande transformée augmente l'exposition aux nitrosamines, aux composés N-nitrosés et à leurs dérivés (Ward *et al.* 2007). Enfin, la viande transformée cuite à des températures élevées conduit à la production d'amines hétérocycliques et d'hydrocarbures

aromatiques polycycliques susceptibles de favoriser le développement de cancers du côlon (Sinha *et al.* 1994 ; Cross et Sinha 2004).

Conclusion

Les études d'observation et les méta-analyses publiées entre 2010 et 2013 confirment dans l'ensemble l'existence convaincante d'un lien entre la consommation de viande transformée et le cancer colorectal, dans le sens d'une augmentation de risque avec l'augmentation de la consommation. Cependant il persiste une certaine variabilité des résultats entre les études puisque certaines ne trouvent pas d'association. Cette variabilité peut s'expliquer notamment par le fait que le groupe des viandes transformées est un groupe très hétérogène qui peut inclure des aliments très différents selon les pays.

5.1.3.1.3 Poisson

WCRF

Le rapport du WCRF de 2011 (World Cancer Research and American Institute for Cancer 2011) a conclu à un niveau de preuve insuffisant pour conclure quant à l'existence d'une relation entre la consommation de poisson et le cancer. Les données, jugées assez nombreuses, montraient des résultats très variables entre les études, ce qui ne permettait pas de conclure. Le WCRF a donc rétrogradé la relation par rapport à ses conclusions de 2007 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2007) qui indiquaient qu'une relation dans le sens d'une réduction du risque de cancer colorectal était suggérée mais que les données n'étaient pas suffisantes pour conclure.

Études d'observation

Entre 2010 et fin 2013, 3 publications correspondant à 2 études de cohortes (Sasazuki *et al.* 2010 ; Egeberg *et al.* 2013), dont une portant sur les AGPI n-3 à longue chaîne et une étude cas-témoins (Theodoratou *et al.* 2014) ont été retenues pour analyser cette relation.

L'étude réalisée à partir de la cohorte japonaise JPHC, suivie pendant 9,3 ans en moyenne (Sasazuki *et al.* 2011), a montré un risque réduit de cancer du côlon chez la femme et de cancer du côlon proximal uniquement chez les hommes lorsque les apports en AGPI n-3 à longue chaîne augmentent. Par exemple, le RR de cancer du côlon entre les femmes ayant des apports élevés et celles ayant les plus faibles est de 0,49 (0,27 - 0,89) pour l'EPA, de 0,50 (0,28 - 0,90) pour le DHA, et de 0,35 (0,14 - 0,88) pour l'ensemble des AGPI n-3 à longue chaîne. Aucune relation avec le cancer du rectum n'a été observée mais le nombre de cas était faible. En outre, l'ensemble des cancers colorectaux n'a pas été étudié. Cette étude présente cependant des faiblesses, notamment un nombre très important de tests statistiques effectués sans correction appropriée du seuil de significativité.

Une autre étude, effectuée sur la cohorte danoise d'EPIC n'a pas mis en évidence de lien entre la consommation de poisson et le développement de cancer du côlon ou du rectum (Egeberg *et al.* 2013).

Une étude cas/témoins, menée en Ecosse sur 2062 patients de 16 à 79 ans atteints d'un adénocarcinome colorectal entre 1999 et 2006, appariés avec des témoins recrutés en population générale n'a pas montré d'association entre la consommation de poisson « blanc » et le fait d'avoir un cancer colorectal (Theodoratou *et al.* 2014)

Méta-analyses

Une méta-analyse portant sur la consommation de poisson et incluant 22 études prospectives et 19 rétrospectives a montré une réduction de risque vis-à-vis du cancer colorectal significative seulement en isolant les études cas-témoins (OR = 0,83 [0,72 - 0,95]), mais pas à partir des études de cohorte (RR = 0,93 [0,86 - 1,01]) (S. Wu *et al.* 2012). Cette modeste diminution de risque se manifeste surtout pour le cancer du rectum.

Une autre méta-analyse de sept cohortes sur l'association avec les AGPI n-3 n'a pas mis en évidence de lien significatif avec le cancer colorectal (X. J. Shen *et al.* 2012).

Une autre méta-analyse (Pham *et al.* 2013), réalisée uniquement à partir d'études menées sur des populations japonaises, n'a pas mis en évidence d'effet du poisson sur l'incidence du cancer colorectal. Seule la restriction aux études cas-témoins a mis en évidence une réduction de risque de cancer colorectal dans son ensemble et pour les localisations du côlon et du rectum indépendamment.

Les données regroupées des sept cohortes anglaises, analysées comme une étude cas-témoins nichée n'ont quant à elles montré aucun lien entre consommation de poisson blanc et cancer colorectal (Spencer *et al.* 2010). Cette étude a observé une réduction du risque de cancer colorectal associée à une consommation élevée de poisson gras mais sans que le test de tendance ne soit significatif (OR = 0,73 [0,54 - 0,98] entre les groupes consommant moins de 1 g/j et ceux en consommant plus de 30 g/j). Cette étude présente cependant des limites et différences par rapport aux autres travaux (absence d'ajustement sur de nombreux facteurs, faible nombre de cas [n = 579], recueil de l'alimentation uniquement par des enregistrements alimentaires de courte durée, inclusion de cohortes de végétariens, etc.).

Conclusion

Les travaux publiés entre 2010 et 2013 confirment la conclusion du WCRF concernant l'absence de relation entre la consommation de poisson et le cancer colorectal. Des études épidémiologiques supplémentaires, notamment prospectives, sont nécessaires.

5.1.3.1.4 Lait

WCRF

Le rapport du WCRF de 2011 a conclu à une relation « probable » entre la consommation de lait et le risque de cancer colorectal, dans le sens d'une diminution de risque associée à la consommation de lait (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011). Cette relation est confortée par la relation inverse observée entre le calcium et le cancer colorectal. La méta-analyse réalisée pour le WCRF a montré un risque réduit de cancer colorectal de 9 % pour une consommation de 200 g/j de lait, réduction similaire mais non significative pour le cancer du côlon et le cancer du rectum. En outre, la méta-analyse concernant le calcium a montré une baisse de risque du cancer colorectal de 6 % pour un apport de 200 mg/j.

Etudes d'observation

Entre 2010 et fin 2013, deux publications, réalisées à partir des données de deux cohortes, ont étudié l'association entre la consommation de lait et/ou l'apport calcique et l'incidence du cancer colorectal (Simons *et al.* 2010 ; Ruder *et al.* 2011).

L'étude néerlandaise (Simons *et al.* 2010), qui a suivi pendant treize ans en moyenne environ 6 000 hommes et femmes, a observé chez les hommes uniquement une tendance de diminution du risque de cancer colorectal avec l'augmentation de la consommation de lait (HR = 0,96 [0,91 - 1,00] pour 100 mL/j).

La seconde étude, conduite à partir de la cohorte NIH-AARP (Ruder *et al.* 2011), a montré un risque réduit de cancer du rectum chez les plus forts consommateurs de lait, dix ans avant l'inclusion dans l'étude (RR = 0,75 [0,58 - 0,96] entre les individus consommant, en moyenne, 2 fois par jour du lait et ceux en consommant 0,03 fois par jour), et un risque de cancer du côlon également réduit chez les plus forts consommateurs de lait dix ans avant l'inclusion dans l'étude (RR = 0,78 [0,67 - 0,90] entre les individus consommant, en moyenne, 2 fois par jour du lait et ceux en consommant 0,03 fois par jour). Cette relation demeurerait significative après ajustement sur les consommations à l'inclusion dans l'étude. Des relations similaires ont été observées avec les apports en calcium dix ans avant l'inclusion : le risque de cancer du côlon était

significativement réduit entre les sujets ayant un apport quotidien de calcium de 250 mg/1000 kcal et ceux dont l'apport était de 650 mg/1000 kcal (RR = 0,83 [0,73 - 0,94]). Pour le cancer du rectum, le risque relatif était réduit mais ce résultat n'était plus significatif après ajustement sur les apports à l'inclusion. Bien entendu, l'estimation de la consommation dix ans avant est tout à fait discutable et ces résultats ne servent qu'à renforcer les liens observés par ailleurs.

Méta-analyses

Un travail de méta-analyse incluant 19 études prospectives (Aune, Lau, *et al.* 2012) sur les liens entre le lait, les produits laitiers et le risque de cancer colorectal, qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, a conclu que les consommations élevées de lait étaient associées significativement à un risque moindre de cancer colorectal (RR = 0,83 [0,74 - 0,93]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de lait. Cette relation était présente aussi bien chez les hommes que chez les femmes mais la différence n'était significative que pour le cancer du côlon. L'analyse de la relation entre la dose et l'effet a montré une relation non linéaire avec une réduction de risque plus prononcée pour les consommations de lait au-delà de 200 g/j (RR 200 g/j = 0,90 [0,85 - 0,94] sur 17 études).

Mécanismes biologiques

Le lait agit probablement par l'intermédiaire du calcium, par réduction de la prolifération cellulaire et augmentation de la différenciation et l'apoptose des cellules cancéreuses au niveau du côlon-rectum (Lamprecht et Lipkin 2001). Le lait contient également d'autres composants (lactoferrine, vitamine D) susceptibles d'agir sur la réduction du risque de cancer colorectal (Norat et Riboli 2003).

Conclusion

Les travaux retenus depuis 2010 confirment la conclusion émise par le WCRF, à savoir une association inverse entre la consommation de lait et le cancer colorectal. Cette relation peut être qualifiée de probable.

5.1.3.1.5 Produits laitiers autres que le lait

WCRF

Le rapport du WCRF de 2011 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011) conclut que la relation entre la consommation de fromages et le risque de cancer colorectal est considérée comme « suggestive mais limitée » dans le sens d'une augmentation de risque associée à celle de la consommation. Concernant les produits laitiers de type « yaourts », aucune conclusion n'était formulée.

Etudes d'observation

Entre 2010 et fin 2013, une étude de cohorte italienne (Epic-Italie), suivie pendant douze ans en moyenne, a analysé le lien entre la consommation de yaourts et le risque de cancer colorectal, et a conclu à une réduction du risque associée à la consommation de yaourts avec un risque relatif de 0,65 (0,48-0,89) entre les plus forts consommateurs de yaourts (90 g/j en moyenne) et les plus faibles (0 g/j en moyenne) (Pala *et al.* 2011). Néanmoins cette étude présente quelques limites, comme l'absence d'information sur les antécédents familiaux de cancer colorectal et sur la prise régulière d'aspirine, facteurs de confusion potentiels.

Méta-analyses

La méta-analyse de Aune, qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, précédemment rapportée pour le lait, a également analysé le lien entre la consommation de fromages et le risque de cancer colorectal à l'aide des résultats de 19 études prospectives (Aune, Lau, *et al.* 2012). Cette analyse n'a mis en évidence aucun lien significatif entre la consommation de fromages et le risque de cancer colorectal, de cancer du côlon et de cancer du rectum. Cette méta-analyse s'est également intéressée à l'association entre la consommation de produits laitiers autres que le lait et les fromages et le risque de cancer colorectal. Elle n'a pas mis en évidence de lien significatif entre

ce groupe, composé de produits très différents les uns des autres, et le risque de cancer colorectal. En revanche, le lien entre la consommation de la totalité des produits laitiers (y compris le lait) et le risque de cancer colorectal était significatif avec un risque relatif de 0,81 (0,74 - 0,90) entre les forts consommateurs de produits laitiers totaux et les plus faibles. Néanmoins, cette relation présentait une certaine hétérogénéité, non significative mais non expliquée entièrement. Cette relation était plus marquée pour le cancer du côlon (RR = 0,72 [0,51 - 1,02]) que pour le cancer du rectum (RR = 0,96 [0,65 - 1,41]). L'analyse de l'association selon la dose montre que celle-ci apparaît pour une consommation d'au moins 100 g/j de produits laitiers totaux (y compris le lait) et qu'elle est plus marquée pour les apports élevés (RR 400 g/j = 0,83 [0,78 - 0,88] sur 18 études).

Conclusion

Le lien entre la consommation de produits laitiers autres que le lait, globalement ou par type, et le cancer colorectal est moins étayé et plus difficile à étudier étant donné notamment la diversité de ce groupe alimentaire. Les travaux publiés entre 2010 et 2013 suggèrent l'absence de relation entre la consommation de produits laitiers, autres que le lait, et le cancer colorectal. Des études épidémiologiques supplémentaires, notamment prospectives sont nécessaires.

5.1.3.2 Produits végétaux

5.1.3.2.1 *Fruits*

WCRF

Selon le WCRF (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011), les données suggèrent une association inverse entre la consommation de fruits et le cancer colorectal mais elles sont insuffisantes pour conclure à une relation causale. En effet, les travaux de méta-analyse du WCRF ont montré une réduction du risque très modeste de 3 % pour 100 g/j, significative uniquement chez les hommes (4 % de baisse de risque), tendance similaire mais non significative selon la localisation (côlon et rectum) avec, de plus, des interactions avec le sexe qui rendent l'interprétation des résultats difficile.

Etudes d'observation

Entre 2010 et fin 2013, une seule étude, menée sur la cohorte NIH-AARP, a étudié le lien entre la consommation de fruits, à l'adolescence et au milieu de la vie, et l'apparition du cancer colorectal (Ruder *et al.* 2011). Cette étude n'a pas mis en évidence de lien entre la consommation de fruits durant l'adolescence et l'incidence des cancers du côlon et du rectum chez des adultes âgés en moyenne de 63 ans, suivis pendant 10 ans. En revanche, cette même étude a montré que la consommation de 2,1 fruits par jour, dix ans avant l'inclusion dans l'étude (lorsque les participants avaient en moyenne 53 ans) était associée à une réduction du risque de cancer du côlon de 16 % (RR = 0,84 [0,73 - 0,97]) par rapport à une consommation de 0,16 fruits par jour. Par ailleurs, cette étude a montré qu'un apport moyen en vitamine C de 169 mg/1000 kcal/j, dix ans avant l'inclusion, était associé à un risque de cancer du côlon réduit de 17 % (RR = 0,83 [0,72 - 0,95]) par rapport à un apport moyen de 31 mg/1000 kcal/j. Aucun lien n'a été mis en évidence avec le cancer du rectum. Comme mentionné précédemment, les informations fournies par un rappel de la consommation dix ans ou quarante ans avant sont discutables mais ceci n'est certainement pas la source d'un biais différentiel, et cette étude permet de renforcer le niveau de preuve d'une relation démontrée par ailleurs.

Méta-analyses

Entre 2010 et fin 2013, une unique méta-analyse, menée à partir des résultats de 19 études prospectives représentant entre 1,5 et 1,7 millions de personnes et 15 000 à 16 000 cas et s'intéressant à l'association entre la consommation de fruits et le risque de cancer colorectal, a été publiée (Aune, Lau, *et al.* 2011). Ce travail, qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, a

montré un risque diminué de cancer colorectal de 10 % (RR = 0,90 [0,83 - 0,98]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de fruits et, indépendamment, de 11 % (RR = 0,89 [0,81 - 0,98]) pour le cancer du côlon, et de 9 % (RR = 0,91 [0,76 - 1,09]) (réduction non significative) pour le cancer du rectum. Dans cette méta-analyse, la relation « dose-effet » s'est révélée non linéaire avec une réduction de risque la plus élevée observée jusqu'à 100 g/j. Au-delà, le risque relatif de développer un cancer colorectal continue à diminuer mais de manière beaucoup moins marquée.

Mécanismes biologiques

L'effet des fruits pourrait provenir de leur contenu en fibres, en antioxydants, vitamines, minéraux (vitamine C, le sélénium), et autres composés bioactifs comme les polyphénols, dont les flavonoïdes, les caroténoïdes, les indoles, qui pourraient favoriser l'activité des enzymes détoxifiantes et réduire le stress oxydatif et l'inflammation (Steinmetz et Potter 1991; Kelsay, Behall, et Prather 1978 ; World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011).

Conclusion

L'ensemble des études suggère que la consommation de fruits réduit le risque de cancer colorectal, certes modestement, mais les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5.1.3.2.2 Légumes

WCRF

D'après le rapport du WCRF (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011) les données suggèrent une association inverse entre la consommation de légumes (hors légumes riches en glucides amylacés et légumineuses) et le cancer colorectal, mais elles sont insuffisantes pour conclure à une relation causale. En effet, les travaux de méta-analyse du WCRF ont montré une réduction du risque très modeste de 2 % pour 100 g/j, significative uniquement chez les hommes (4 % de baisse de risque pour 100 g/j), de tendance similaire et non significative selon la localisation (côlon et rectum).

Études d'observation

Entre 2010 et fin 2013, une seule étude prospective, menée sur la cohorte NIH-AARP, a étudié le lien entre la consommation de légumes, à l'adolescence et au milieu de la vie, et l'apparition du cancer du côlon (Ruder et al. 2011). Cette étude a mis en évidence un lien entre la consommation de légumes durant l'adolescence et l'incidence du cancer du côlon chez des adultes âgés en moyenne de 63 ans suivis pendant dix ans. Le risque de cancer du côlon était diminué de 19 % (RR = 0,81 [0,70 - 0,92]) chez ceux qui consommaient quotidiennement 2,6 fois des légumes par rapport à ceux en consommant 0,4 fois par jour. Dès que la fréquence de consommation atteint 0,8 fois par jour, une réduction du risque apparaît. Aucune association n'a été mise en évidence avec le cancer du rectum. Cette même étude a montré que la consommation de 2,85 portions de légumes par jour, dix ans avant l'inclusion dans l'étude (lorsque les participants avaient en moyenne 53 ans), était associée à une réduction non significative du risque de cancer du côlon de 12 % (RR = 0,88 [0,77 - 1,01]) par rapport à une consommation de 0,53 portion de légumes par jour. Comme pour la consommation à l'adolescence, aucun lien avec le cancer du rectum n'a été mis en évidence. Comme mentionné précédemment, le rappel de la consommation après dix ou quarante ans est discutable mais n'est certainement pas source d'un biais différentiel, et cette étude permet de renforcer le niveau de preuve d'une relation démontrée par ailleurs

Méta-analyses

La méta-analyse de Aune (Aune, Lau, et al. 2011), qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, précédemment rapportée pour les fruits, a également étudié le lien entre la consommation de légumes et le risque de cancer colorectal. Ce travail a montré un risque diminué de cancer colorectal de 9 % (RR = 0,91 [0,86 - 0,96]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs

de légumes et, indépendamment, de 13 % (RR = 0,87 [0,81 - 0,94]) pour le cancer du côlon, et de 6 % (RR = 0,94 [0,85 - 1,04]), réduction non significative, pour le cancer du rectum. Dans cette méta-analyse, la relation « dose-effet » a été modélisée et s'est avérée non linéaire avec la plus importante réduction de risque observée entre 100 g/j et 200 g/j. Une consommation supérieure n'entraînait pas de réduction supplémentaire du risque.

Une seconde méta-analyse (Wu et al. 2013) a porté uniquement sur les légumes de la famille des crucifères (choux, brocolis...) incluant aussi bien des études de cohortes (n = 11) que des études cas-témoins (n = 24). Ce travail a mis en évidence une réduction du risque associée à la consommation de légumes de la famille des crucifères (RR = 0,82 [0,75 - 0,90] entre les plus forts et les plus faibles consommateurs), mais la réduction du risque était moindre lorsqu'on ne prenait en compte que les études prospectives (RR = 0,93 [0,87 - 1,00] entre les plus forts et les plus faibles consommateurs), proche de celle observée par Aune (Aune, Lau, *et al.* 2011).

La méta-analyse de Aune a également étudié l'association fruits et légumes, groupes d'aliments souvent associés, notamment en termes de recommandations (Aune, Lau, *et al.* 2011). La prise en compte simultanée des deux groupes conduit à une diminution du risque de cancer colorectal de 8 % (RR = 0,92 [0,86 - 0,99]) entre les groupes extrêmes de consommation, plus marquée pour le cancer du côlon (RR = 0,91 [0,84 - 0,99]) que pour le cancer du rectum (RR = 0,97 [0,86 - 1,09]). L'étude statistique de la nature de la relation n'a pas été possible dans ce cas.

Mécanismes biologiques

L'effet des légumes sur le cancer colorectal pourrait provenir de leur contenu en fibres, caroténoïdes, folates, sélénium, flavonoïdes, phytoœstrogènes, glucosonilates, indoles, dithiolthiones, isothiocyanates... Des études expérimentales suggèrent que certaines de ces molécules pourraient piéger les radicaux libres et les molécules susceptibles de réagir avec l'oxygène et protégeraient ainsi contre les dommages de l'oxydation (Steinmetz et Potter 1991 ; Kelsay, Behall, et Prather 1978 ; World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011).

Conclusion

L'ensemble des études suggère que la consommation de légumes réduit le risque de cancer colorectal, certes modestement, mais les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5.1.3.2.3 Produits céréaliers complets

WCRF

Le rapport du WCRF de 2011 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011) n'a pas identifié spécifiquement les produits céréaliers complets mais a considéré les fibres, en incluant lorsque cela était possible leur origine (céréales, fruits et légumes, féculents). L'association inverse entre l'apport en fibres et le risque de cancer colorectal est considérée par le WCRF de 2011 comme « convaincante ». En effet, les travaux du CUP ont montré une réduction du risque de 10 % pour 10 g/j supplémentaires de fibres. En étudiant l'origine des fibres, les travaux de méta-analyse du WCRF ont montré une réduction de 10 % du risque associée aux fibres des céréales et que la consommation de 3 portions de produits céréaliers complets était associée à une réduction de 21 % du risque de cancer colorectal et à une diminution de 16 % pour le risque de cancer du côlon.

Etudes d'observation

Sur la période allant de 2010 à fin 2013, deux études de cohorte ont analysé le lien entre la consommation de céréales complètes et/ou de produits céréaliers complets et l'incidence du cancer colorectal (Egeberg *et al.* 2010 ; Kyro *et al.* 2013).

Chez les hommes de la cohorte danoise de l'étude européenne EPIC (Egeberg *et al.* 2010), suivis pendant dix ans, la consommation d'au moins 160 g/j de produits complets (principalement du pain de seigle ou complet, des flocons d'avoine) était associée à une réduction du risque de cancer du côlon de 39 % (RR = 0,61 [0,43 - 0,86]) par rapport à une consommation inférieure à 75 g/j. Une augmentation de la consommation de produits complets de 50 g/j était associée à une réduction de risque de 15 % (RR = 0,85 [0,77 - 0,94]) de l'incidence du cancer du côlon. Plus spécifiquement, l'augmentation de la consommation journalière de 25 g/j de pain complet était associée à une réduction de risque de 11 % (RR = 0,89 [0,82 - 0,97]). Pour le cancer du rectum, toujours chez les hommes, les relations allaient dans le même sens avec un risque de cancer du rectum réduit de 10 % pour une augmentation de la consommation de produits complets de 50 g/j. En revanche, chez les femmes, cette étude n'a observé aucune relation avec les cancers du côlon et du rectum, que ce soit en considérant l'ensemble des produits complets ou les types de produits.

La seconde analyse longitudinale de cette relation provient de l'étude scandinave HELGA qui regroupe trois cohortes : des femmes norvégiennes, des hommes et des femmes suédois et danois (Kyro *et al.* 2013) suivis pendant onze ans pour plus de la moitié. Les auteurs ont examiné l'association entre le cancer colorectal et, d'une part, la consommation de produits dits « complets », c'est-à-dire contenant majoritairement (plus de 75 %) des céréales complètes et, d'autre part, une estimation de la quantité de céréales complètes consommées par décomposition des aliments céréaliers consommés. Une consommation de produits complets supérieure à 180 g/j chez les femmes et à 189 g/j chez les hommes était associée à un risque réduit de cancer colorectal de 23 % (RR = 0,77 [0,63 - 0,93]) par rapport à une consommation inférieure à 90 g/j et à 85 g/j respectivement. Une augmentation de la consommation de produits complets de 50 g/j était associée à une réduction de risque de 6 % (RR = 0,94 [0,89 - 0,99]) de l'incidence du cancer colorectal. Plus spécifiquement, une augmentation de 25 g/j de la quantité de pain complet était associée à une réduction du risque de cancer colorectal de 4 % (RR = 0,96 [0,93 - 0,99]).

Concernant le cancer du côlon, la relation avec les produits complets était significative uniquement chez les hommes avec une réduction du risque de cancer du côlon de 33 % pour une consommation supérieure à 189 g/j par rapport à une consommation de moins de 85 g/j. La quantité totale de céréales complètes n'était pas associée significativement au risque de cancer du côlon. De manière plus spécifique, la relation était la plus marquée pour les produits à base de blé complet.

Concernant le cancer du rectum, la relation avec la quantité totale de céréales complètes était significative chez les femmes et associée à un risque réduit de 47 % pour une consommation de plus de 68 g/j de céréales complètes par rapport à une consommation de moins de 30 g/j.

Méta-analyses

Sur la période considérée (2010-2013), une seule méta-analyse (Aune, Chan, *et al.* 2011), qui est un des éléments de la mise à jour du WCRF, conduite sur les résultats de sept études prospectives, s'est intéressée à l'effet de la consommation de produits complets sur l'incidence du cancer colorectal. Ce travail a montré un risque diminué de cancer colorectal de 21 % (RR = 0,79 [0,72 - 0,86]) entre les plus forts et les plus faibles consommateurs de produits complets et, indépendamment, de 18 % (RR = 0,82 [0,72 - 0,92]) pour le cancer du côlon et non significative de 20 % (RR = 0,80 [0,59 - 1,07]) pour le cancer du rectum. Dans cette méta-analyse, la relation « dose-effet » a été modélisée et a montré un risque relatif significatif de 0,83 (0,78 - 0,9) pour une augmentation de la consommation de produits complets de 90 g/j. Des risques relatifs similaires ont été observés pour une augmentation identique de consommation, pour le cancer du côlon (RR = 0,86 [0,79 - 0,94]) et le cancer du rectum (RR = 0,80 [0,56 - 1,14], non significatif).

Mécanismes biologiques

Les produits complets agiraient sur le cancer colorectal vraisemblablement par leur richesse en fibres, en particulier en fibres insolubles qui ont des effets laxatifs. Plus généralement, les fibres augmentent le volume des selles et diluent ainsi les éléments carcinogènes tout en diminuant le temps de transit, ce qui conduit à réduire le contact entre les substances cancérigènes et la paroi colorectale (Lipkin *et al.* 1999).

En outre, la fermentation bactérienne liée aux fibres entraîne la production d'acides gras à courtes chaînes dits « volatiles » qui pourraient avoir un effet protecteur contre le développement du cancer colorectal (Slavin 2000).

Les produits céréaliers complets contiennent également des composants susceptibles de réduire le risque de cancer colorectal : antioxydants, vitamines, minéraux traces, phytates, acides phénoliques, phytoestrogènes (Lipkin *et al.* 1999 ; Webb et McCullough 2005 ; Sanjoaquin *et al.* 2005 ; Larsson, Bergkvist, et Wolk 2005).

L'effet des fibres sur le risque de cancer colorectal pourrait également être la conséquence de leur effet favorable vis-à-vis du diabète de type 2 (de Munter *et al.* 2007), bien que cet effet ne soit certainement pas le mécanisme principal d'action des fibres contre le cancer colorectal.

Conclusion

Les résultats des travaux analysés, ainsi que les mécanismes biologiques possibles, montrent que la consommation de produits céréaliers complets réduit probablement l'incidence du cancer colorectal.

5.1.3.3 Boissons non alcoolisées

WCRF

Le rapport du WCRF de 2011 n'a pas identifié spécifiquement les boissons chaudes, cafés et thés, ainsi que les boissons sucrées, mais le nombre croissant d'articles associant leurs niveaux de consommation et l'incidence du cancer colorectal et/ou leur impact éventuel sur d'autres pathologies liées au cancer colorectal, par exemple le diabète et la prise de poids, justifient qu'on s'y intéresse.

5.1.3.3.1 *Café et thé*

Etudes d'observation

Les boissons chaudes connaissent depuis quelques années un intérêt grandissant. Dans le domaine du cancer colorectal, entre 2010 et fin 2013, on dénombre sept travaux dont six issus d'études de cohortes (Sinha *et al.* 2012 ; Bidel *et al.* 2010 ; Simons *et al.* 2010 ; Peterson *et al.* 2012 ; Dominianni *et al.* 2013 ; Yang *et al.* 2011) et un provenant d'une étude cas-témoins (Theodoratou *et al.* 2014) qui ont analysé le lien entre la consommation de café et/ou de thé et l'incidence du cancer colorectal.

Café

Parmi les cinq études longitudinales ayant étudié la consommation de café et l'incidence du cancer colorectal à partir de cohortes (Sinha *et al.* 2012 ; Bidel *et al.* 2010 ; Peterson *et al.* 2012 ; Simons *et al.* 2010 ; Dominianni *et al.* 2013), deux d'entre elles (Peterson *et al.* 2012 ; Dominianni *et al.* 2013) n'ont mis en évidence aucun lien entre la consommation de café et l'incidence du cancer colorectal, globalement ou par sous-type (côlon et rectum).

Un travail mené sur les volontaires de l'étude NIH-AARP *Diet and health study* (Sinha *et al.* 2012) a mis en évidence une réduction de risque de cancer colorectal avec la consommation de café et, plus précisément, pour le cancer du côlon, notamment pour le cancer du côlon proximal. Par rapport aux abstinents, les buveurs quotidiens de 6 tasses ou plus avaient un risque réduit de 20 % (RR = 0,80 [0,69 - 0,94]) pour le cancer colorectal, de 26 % (RR = 0,74 [0,61 - 0,89]) pour le cancer du côlon et de 38 % (RR = 0,62 [0,48-0,81]) pour le cancer du côlon proximal. Cette relation était cependant atténuée au-delà de six ans de suivi. En revanche, elle était observée aussi bien avec le café caféiné qu'avec le café décaféiné, et aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Avec le café décaféiné, une tendance à une réduction du risque de cancer rectal était également observée.

Une autre étude, menée sur une cohorte chinoise (Peterson *et al.* 2012) a également observé un risque de cancer du côlon (à un stade avancé) réduit chez les consommateurs de plus de 2 tasses de café par jour mais chez les fumeurs uniquement. En revanche aucun lien avec le cancer du

côlon chez les non-fumeurs n'a été observé ni avec le cancer du rectum, ni globalement avec le cancer colorectal. Les analyses n'avaient cependant pas été ajustées sur les consommations de viande hors volaille, de charcuterie, de produits laitiers et d'alcool, facteurs dont les liens avec le cancer colorectal ont été rappelés précédemment.

Dans une cohorte néerlandaise (Simons *et al.* 2010) une augmentation non significative du risque de cancer du rectum (HR = 1,60 [0,96 - 2,66]) a été observée chez les hommes consommant plus de 6 tasses de café par rapport à ceux en consommant moins de 2. Aucun autre lien ni avec le cancer colorectal, ni avec le cancer du côlon n'a été mis en évidence.

Une étude cas-témoins chez des patients écossais (Theodoratou *et al.* 2014) par rapport à des témoins issus de la population générale a observé un risque réduit (OR = 0,9 [0,80 - 0,96]) pour les consommateurs de plus de 2,4 tasses par jour par rapport à ceux n'en consommant pas.

Thé

Parmi les quatre études de cohorte qui ont analysé les associations entre la consommation de thé et le risque de cancer colorectal, trois d'entre elles (Domianni *et al.* 2013 ; Simons *et al.* 2010 ; Sinha *et al.* 2012) n'ont mis en évidence aucun lien entre la consommation de thé et l'incidence du cancer colorectal, globalement ou par sous-type (côlon et rectum).

Une étude de cohorte (Yang *et al.* 2011) conduite sur des hommes chinois vivant à Shanghai, a montré que la consommation régulière de thé vert au moins 3 fois par semaine était associée à un risque réduit de cancer colorectal chez les non-fumeurs (HR = 0,54 [0,34 - 0,86]). Chez les fumeurs, la relation n'était pas significative. Chez les non-fumeurs, une relation avec la quantité de feuilles de thé consommées a été observée : une consommation supérieure à 250 g/mois de feuilles de thé vert était associée à un risque réduit de 66 % de cancer colorectal par rapport aux abstinents (HR = 0,44 [0,22 - 0,88]). Il faut noter que cette étude n'avait un suivi que de cinq années, ce qui est relativement court par rapport aux autres études prospectives sur le cancer colorectal.

Méta-analyses sur le café et le thé

Aux études d'observation s'ajoute la publication d'une méta-analyse (Galeone *et al.* 2010) et d'une analyse de données regroupées (X. Zhang *et al.* 2010) sur ces relations.

La méta-analyse, menée sur des études cas-témoins (Galeone *et al.* 2010), suggère que le café réduirait le risque du cancer colorectal (OR buveurs/non-buveurs = 0,83 [0,73 - 0,95]) de manière significative uniquement chez les femmes (OR buveuses/non-buveuses = 0,76 [0,61 - 0,94]).

Enfin, une analyse de données regroupées (X. Zhang *et al.* 2010) à partir de 13 études incluant plus de 700 000 sujets parmi lesquels 5 604 cas de cancer du côlon ont été diagnostiqués, n'a pas mis en évidence de lien entre la consommation de café et le risque de cancer du côlon, ni chez les hommes ni chez les femmes, même en comparant des groupes extrêmes de consommateurs (> 1400 g/j *versus* 0). Cette même étude de données regroupées a mis en évidence un risque de cancer du côlon augmenté chez les plus forts buveurs de thé : par rapport aux abstinents, les consommateurs de plus de 900 g de thé par jour avaient un risque augmenté de 28 % de développer un cancer du côlon (RR = 1,28 [1,02 - 1,61]).

Conclusion

Les résultats concernant la consommation de café et de thé et le risque de cancer colorectal sont parfois divergents, même entre les études les plus robustes (cohortes et méta-analyses) ; les données sont donc insuffisantes pour conclure sur l'existence d'une association.

5.1.3.3.2 Boissons sucrées

Entre 2010 et fin 2013, seule une étude, de type cas-témoins a analysé la relation entre consommation de boissons sucrées et cancer colorectal. Menée chez des patients écossais (Theodoratou *et al.* 2014) par rapport à des témoins issus de la population générale, les auteurs ont observé un risque légèrement augmenté (OR = 1,14 [1,06 - 1,25]) pour les consommateurs de plus de 0,4 verre par jour par rapport à ceux n'en consommant pas.

Une analyse de données regroupées (X. Zhang *et al.* 2010), issues de 13 études incluant plus de 700 000 sujets parmi lesquels 5 604 cas de cancer du côlon ont été diagnostiqués, n'a pas mis en évidence de lien entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer du côlon, même en comparant des groupes extrêmes (> 550 g/j *versus* 0 g/j).

Conclusion

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure sur un éventuel effet de la consommation de boissons sucrées sur le risque de cancer colorectal.

5.1.3.4 Boissons alcoolisées

WCRF

Selon le WCRF 2011 (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011), la relation entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer colorectal est considérée comme « convaincante » chez les hommes et « probable » chez les femmes, dans le sens d'une augmentation de risque associée à celle de la consommation. Cette relation est considérée comme étant de type effet-dose. En effet, les travaux de méta-analyse du WCRF ont montré une augmentation du risque de cancer colorectal de 10 % pour 10 g/j supplémentaires d'alcool, augmentation majorée chez les hommes (+11 %) par rapport aux femmes (+7 %). Cette augmentation de risque pour 10 g/j d'alcool supplémentaire est de 9 % pour le cancer du côlon et de 6 % pour le cancer du rectum.

Etudes d'observation

Entre 2010 et fin 2013, trois études de cohortes (Bongaerts *et al.* 2011, Simons *et al.* 2010, Cho *et al.* 2012) ont fourni des données sur les liens entre consommation d'alcool et incidence du cancer colorectal.

Dans l'étude de Cho, à partir des données des cohortes HNS et HPFS, le risque de cancer colorectal était augmenté significativement au-delà de 30 g/j, mais de manière plus marquée chez les personnes ayant des antécédents personnels de cancer colorectal (Cho *et al.* 2012). Globalement, le risque relatif de cancer colorectal était de 1,36 (1,10 - 1,68) chez les buveurs de plus de 30 g/j par rapport aux abstinentes. Cependant, chez les buveurs ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal, ce risque relatif s'élevait à 2,02 (1,30 - 3,13) pour les mêmes niveaux de consommation. Ces valeurs étaient similaires entre les hommes et les femmes.

Dans l'étude de Bongaerts, menée sur les données d'une cohorte néerlandaise, les buveurs de plus de 30 g/j d'alcool avaient un risque augmenté de 74 % (RR = 1,74 [1,01 - 2,99]) par rapport à ceux en consommant entre 0,5 et 5 g/j (Bongaerts *et al.* 2011). L'élévation du risque était plus marquée chez les porteurs du génotype *2/*2 de l'alcool déshydrogénase 1C (ADH1C).

Une troisième étude, portant sur une cohorte néerlandaise (Simons *et al.* 2010), a également rapporté un risque de cancer du rectum augmenté significativement chez les hommes avec l'augmentation de la consommation d'alcool (résultats non présentés dans l'article).

Méta-analyses

Sur la période considérée, une seule méta-analyse (Fedirko *et al.* 2011) s'est intéressée à l'effet de la consommation d'alcool sur l'incidence du cancer colorectal. Comparé à des non-

consommateurs ou à des consommateurs de moins d'1 verre de boisson alcoolisée par jour, la consommation d'au moins 4 verres était associée à un risque de cancer colorectal augmenté de 52 % (RR = 1,52 [1,27 - 1,81]) et celle de 2 à 3 verres associée à un risque augmenté de 21 % (RR = 1,21 [1,13 - 1,28]). Le risque associé à la consommation de 2 à 3 verres quotidiens était plus élevé chez les hommes (RR = 1,24 [1,13 - 1,37]) que chez les femmes (RR = 1,08 [1,03 - 1,13]). L'étude de la relation entre la dose et l'effet, observée polynomiale fournit un risque relatif pour 10 g/j d'alcool supplémentaire de 1,07 [1,04 - 1,10].

Mécanismes plausibles

L'effet de l'alcool pourrait provenir d'un produit de sa transformation métabolique, l'acétaldéhyde qui est un cancérogène reconnu pour sa réactivité très importante vis-à-vis de l'ADN (Seitz et Stickel 2007). L'éthanol est transformé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase, principalement produite au niveau du foie mais également au niveau du côlon. L'acétaldéhyde est ensuite transformé par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH2) en acétate mais, lors d'une prise importante d'alcool ou en présence d'un défaut de production d'ALDH2, l'acétaldéhyde va rester longtemps en contact avec la muqueuse avant d'être éliminé. Par ailleurs, l'alcool peut agir en favorisant la production de prostaglandines, la peroxydation des lipides et la génération de radicaux libres (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011). En outre, les forts consommateurs d'alcool peuvent avoir des apports alimentaires particuliers aboutissant à des apports faibles en certains nutriments essentiels, notamment en folates dont une déficience favorise l'initiation et la progression du cancer colorectal.

Conclusion

Les travaux publiés entre 2010 et fin 2013 confirment la conclusion du WCRF (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011), concernant une augmentation du risque de cancer colorectal avec la consommation d'alcool, de manière convaincante chez les hommes et probable chez les femmes. L'effet de l'alcool est surtout visible au-delà d'un verre journalier. L'étude de l'effet de consommations de moins d'un verre est biaisée par le fait que les faibles consommateurs peuvent avoir des problèmes de santé qui les conduisent à réduire voire à arrêter leur consommation d'alcool.

5.1.3.5 Typologies alimentaires

Depuis quelques années, l'étude des relations entre les typologies alimentaires (ou « *patterns* ») et les maladies s'est considérablement développée. Entre 2010 et fin 2013, huit publications ont étudié les liens entre les typologies alimentaires et l'incidence du cancer colorectal à partir de données recueillies dans des études prospectives (Agnoli *et al.* 2013 ; Fung *et al.* 2012 ; Reedy *et al.* 2010 ; Fung *et al.* 2010 ; Makambi *et al.* 2011 ; Miller 2013 ; Bamia 2013 ; Odegaard 2013). Parmi ces huit travaux, cinq ont utilisé uniquement des méthodes dites « *a priori* » c'est-à-dire utilisant des scores prédéfinis (Agnoli *et al.* 2013 ; Fung *et al.* 2010 ; Miller 2013 ; Bamia 2013 ; Odegaard 2013), deux uniquement des méthodes dites « *a posteriori* », c'est-à-dire basées sur la variabilité des consommations de la cohorte étudiée (Fung *et al.* 2012, Makambi *et al.* 2011) et une étude s'est basée sur les deux types de méthodes (Reedy *et al.* 2010).

5.1.3.5.1 Typologies alimentaires définies « *a priori* »

Etudes d'observation

Les 6 études qui ont utilisé la méthode des scores (soit uniquement par des méthodes *a priori*, soit en utilisant aussi des méthodes *a posteriori*) ont principalement estimé des scores d'adhésion à un régime de type méditerranéen (Bamia *et al.* 2013 ; Agnoli *et al.* 2013 ; Reedy *et al.* 2010), ou au régime DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, (Miller *et al.* 2013, Fung *et al.* 2010), et plus rarement d'autres index comme le *Healthy Eating Index* (original et dans sa version modifiée) (Reedy *et al.* 2010), voire un index de mode vie plus général défini dans une population asiatique (Odegaard, Koh, and Yuan 2013).

Sur les 4 études de cohortes qui ont étudié un score d'adhésion au régime méditerranéen, 3 ont trouvé qu'une adhésion plus élevée à ce régime était associée à un risque réduit de cancer colorectal (Bamia *et al.* 2013 ; Agnoli *et al.* 2013 ; Reedy *et al.* 2010). Seule l'étude de Fung (Fung *et al.* 2010) n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'incidence du cancer colorectal et un score d'alimentation méditerranéenne adapté à la population américaine (*Alternate Mediterranean Diet*) (RR = 0,89 [0,77 - 1,01] entre les groupes extrêmes).

Dans l'étude italienne (Agnoli *et al.* 2013), le risque de cancer colorectal était significativement réduit dès le score de 2 à 3 (sur une échelle de 0 à 11) chez les femmes (HR = 0,36 [0,23 - 0,55] entre un score de 2 à 3 vs un score de 0) et dès le score de 6 chez les hommes (HR = 0,54 [0,30 - 0,96] entre un score de 6 à 11 vs un score de 0). L'analyse par sous-type a donné des résultats similaires pour le cancer du côlon, le cancer du côlon distal et le cancer du rectum.

Dans l'étude de Reedy (Reedy *et al.* 2010), réalisée à partir des données de la cohorte NIH-AARP, le risque de cancer colorectal était significativement réduit de 28 % entre le 1^{er} et le 5^{ème} quintile de score d'adhésion (RR = 0,72 [0,63 - 0,83]).

Enfin, dans l'étude de Bamia (Bamia *et al.* 2013), une meilleure adhésion au score de régime méditerranéen dans les dix pays de la cohorte EPIC était également associée à un risque réduit de cancer colorectal : entre les sujets ayant un score entre 6 et 9 et ceux ayant un score entre 0 et 3, le risque était réduit de 11 % (RR = 0,89 [0,80 - 0,99]). Un gain de 2 unités du score était associé à un risque réduit de 4 % à la limite de la significativité (RR = 0,96 [0,92 - 1,00]). Néanmoins, la relation était plus marquée chez les femmes et pour le cancer du côlon, notamment du côlon distal.

Concernant les travaux sur le score DASH, l'étude de Fung (Fung *et al.* 2010) a montré un risque réduit significativement de cancer colorectal de 20 %, entre le 1^{er} et le 5^{ème} quintile de score DASH (RR = 0,80 [0,70 - 0,91]). Cette réduction de risque était significative lorsque l'analyse était réduite aux cancers du côlon (RR = 0,81 [0,69-0,95]) mais non significative – mais dans le même sens – aux cancers du rectum (RR = 0,73 [0,55 - 0,98]). Des relations similaires ont été observées chez les hommes et les femmes.

La seconde étude, réalisée par Miller (Miller *et al.* 2013) a comparé l'association entre l'incidence du cancer colorectal et quatre scores de DASH (scores de Dixon, Mellen, Fung et Günther) au sein de la cohorte NIH-AARP. L'adhésion au régime DASH, définie selon les 4 scores, était associée significativement à un risque moindre de cancer colorectal (entre 19 % et 25 %), de cancer du côlon (entre 16 % et 22 %) et de cancer du rectum (entre 18 % et 37 %) chez les hommes. Chez les femmes, l'adhésion définie selon 3 des 4 scores, était significativement associée à une réduction du risque de cancer colorectal (entre 16 % et 21 %) ; l'adhésion définie selon 2 scores l'était pour le cancer du côlon (entre 16 % et 21 %) et celle définie selon un seul score l'était pour le cancer du rectum (31 %).

Parmi les autres scores étudiés, l'adhésion au score HEI et à son alternative aHEI était associée significativement à un risque réduit de cancer colorectal (RR = 0,72 [0,62 - 0,83] et RR = 0,70 [0,61 - 0,81] respectivement) entre le 1^{er} et le 5^{ème} quintile de score d'adhésion (Reedy *et al.* 2010).

De même l'adhésion à un score relatif au mode de vie prenant en compte la consommation de fruits, de légumes, d'alcool, de viande, de boissons sucrées, mais également l'activité physique intense, le statut tabagique et le temps de sommeil était liée à un risque moindre de cancer colorectal et en particulier de cancer du côlon dans une population chinoise (Odegaard *et al.* 2013).

Méta-analyse

Aucune méta-analyse sur les études des liens entre les typologies définies par des méthodes dites « *a priori* » et l'incidence du cancer colorectal n'a été publiée sur la période d'étude.

5.1.3.5.2 Typologies alimentaires définies « *a posteriori* »

Etudes d'observation

Une étude longitudinale, ayant utilisé une méthode « *a posteriori* » a identifié une typologie alimentaire associée à la concentration en peptide-C dans un sous-groupe de la cohorte NHS (Fung *et al.* 2012). Cette typologie était caractérisée par des consommations élevées de viande, de poisson, de boissons sucrées, et des consommations faibles en produits laitiers gras, en céréales et en café. Les 20 % des sujets qui avaient les valeurs les plus élevées pour cette typologie avaient un risque significativement augmenté de cancer colorectal par rapport aux 20 % de ceux qui avaient les valeurs les plus basses (RR = 1,29 [1,05 - 1,58]). Une relation similaire était observée pour le cancer du côlon seul (RR = 1,35 [1,07 - 1,70]) mais pas pour le cancer du rectum.

Une autre étude a identifié des régimes à partir des consommations enregistrées dans la *Black Women health Study* (Makambi *et al.* 2011). Les femmes qui suivaient plutôt un régime de type « prudent » avaient un risque réduit de développer un adénome colorectal (RR = 0,66 [0,50 - 0,88] entre les 20 % de femmes qui avaient les scores les plus élevés et les 20% qui avaient les scores les plus bas). À l'inverse, les femmes qui suivaient plutôt un régime de type « occidental » avaient un risque augmenté de développer un adénome colorectal (RR = 1,42 [1,09 - 1,85] entre les 20 % de femmes qui avaient les scores les plus élevés et les 20 % qui avaient les scores les plus bas).

Méta-analyses

Une méta-analyse (Magalhaes, Peleteiro, et Lunet 2012), menée à la fois sur les résultats de huit études de cohortes et de huit études cas-témoins, suggère qu'un régime de type « prudent », caractérisé par une forte consommation de fruits et légumes, est associé à un risque réduit de cancer colorectal (RR = 0,83 [0,73 - 0,94]) et, à l'inverse, le suivi d'un régime de type « occidental », caractérisé par une forte consommation de viande hors volaille et viande transformée, est associé à un risque augmenté de cancer colorectal (RR = 1,19 [1,04 - 1,37]). Les résultats étaient similaires pour le cancer du côlon, qu'il soit proximal ou distal, mais les résultats n'étaient pas significatifs pour le cancer du rectum. En revanche aucun lien n'a été mis en évidence avec un régime caractérisé par une forte consommation de boissons alcoolisées. Cette méta-analyse n'a cependant pas étudié l'hétérogénéité selon le caractère prospectif ou rétrospectif des études.

5.1.3.5.3 Conclusion sur les typologies alimentaires

L'ensemble des études suggère qu'un régime de type « prudent » serait associé à une réduction du risque de cancer colorectal et qu'un régime de type « occidental » serait associé à une augmentation du risque de cancer colorectal mais les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale. De même, les études suggèrent qu'un régime alimentaire plutôt riche en fruits et légumes, en produits céréaliers, plutôt pauvre en graisses et en viande hors volaille et transformée et contenant peu d'alcool pourrait réduire le risque de cancer colorectal mais les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

Dans l'étude EPIC (Bamia *et al.* 2013), l'analyse des composantes du score de l'alimentation méditerranéenne a mis en évidence des RR plutôt inférieurs à 1 avec les composantes plutôt liées positivement au score, et des RR plutôt supérieurs à 1 avec les composantes plutôt liées négativement au score. Sauf pour la composante produits laitiers, dont les consommations les plus élevées (529 g/j vs de 114 g/j de produits laitiers) réduisaient le risque du cancer colorectal (RR = 0,85 [0,78 - 0,92] et ce, chez les hommes et les femmes, alors que cette consommation est plutôt pénalisée dans le score de l'alimentation méditerranéenne.

5.1.4 Conclusion sur le cancer colo-rectal

L'ensemble des travaux publiés et analysés entre 2010 et fin 2013 tend généralement à conforter les conclusions du WCRF (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2011) même si des nuances peuvent être apportées. Les 11 groupes d'aliments étudiés peuvent être répartis en 3 catégories selon leur association avec le cancer colorectal : réduit le risque, augmente le risque ou sans relation définie, et selon le degré de certitude de la relation : convaincant, probable, données suggestives mais limitées (les données suggèrent une relation mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale) ou données insuffisantes (**Tableau 7**).

Les consommations de viande hors volaille, viande transformée et de boissons alcoolisées chez les hommes peuvent être considérées comme des facteurs augmentant le risque de cancer colorectal avec un degré de certitude convaincant. La consommation de boissons alcoolisées chez les femmes peut être considérée comme augmentant le risque de cancer colorectal de manière probable. Les consommations de produits céréaliers complets et de lait peuvent être considérées comme des facteurs réduisant le risque de cancer colorectal avec un degré de certitude probable. Les consommations de fruits et de légumes peuvent être considérées comme des facteurs réduisant le risque de cancer colorectal mais les données sont encore insuffisantes pour conclure en termes de causalité. Enfin, les relations entre le cancer colorectal et le poisson, le café, le thé, les boissons sucrées et les produits laitiers autres que le lait, ne sont pas clairement définies.

Tableau 7 : Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de cancer colorectal

Degré de certitude	Groupe	Nature de l'association
Convaincant	Viande hors volaille	Augmentation du risque
	Viande transformée	Augmentation du risque
	Boissons alcoolisées	Augmentation du risque chez les hommes
Probable	Produits céréaliers complets	Réduction du risque
	Lait	Réduction du risque
	Boissons alcoolisées	Augmentation du risque chez les femmes
Données suggestives mais limitées¹¹	Fruits	Réduction du risque
	Légumes	Réduction du risque
	Alimentation de type « prudent »	Réduction du risque
	Alimentation de type « occidentale »	Augmentation du risque
Données insuffisantes	Produits laitiers (hors lait)	Pas de relation définie
	Poisson	Pas de relation définie
	Café, thé	Pas de relation définie
	Boissons sucrées	Pas de relation définie

¹¹ Les données suggèrent une relation mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5.2 Cancer du sein

5.2.1 Introduction

5.2.1.1 Définition

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Le tissu mammaire est formé de cellules adipeuses, de tissu conjonctif, et de glandes (groupées en lobes) et de leurs acini réunis en canaux. Ces glandes vont se développer à la puberté sous l'influence des hormones féminines et de divers facteurs de croissance (dont l'insuline et l'IGF-1). La prolifération cancéreuse peut se situer à différents niveaux de l'épithélium mammaire intra-canalair ou intra-lobulaire. La tumeur est aussi classée selon son volume, son caractère localisé (*in situ*) ou infiltrants (qui effondre la membrane basale) avec risque d'envahissement lymphatique.

Le cancer du sein est dit hormono-dépendant car les œstrogènes sont le principal facteur de croissance. Dans la grande majorité des cas (80 %), la cellule tumorale présente des récepteurs nucléaires pour l'œstradiol (ER de type α majoritairement, ER β étant moins présent au niveau de la cellule tumorale) et/ou la progestérone (PR). La présence ou l'absence de récepteurs sur la tumeur est une caractéristique obligatoirement recherchée car elle constitue un facteur de pronostic. L'œstradiol, par fixation sur le récepteur, va induire la prolifération cellulaire, se comportant comme un facteur de croissance.

5.2.1.2 Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au niveau mondial comme en France, où on estimait en 2012 à 48 763 le nombre de nouveaux cas, soit 32 % des nouveaux cas de cancers diagnostiqués annuellement chez les femmes (données INCa). Le nombre de nouveaux cas a doublé entre 1980 et 2000. Parallèlement, les taux d'incidence standardisés sur l'âge de la population mondiale ont fortement augmenté jusqu'en 2000 avant de se stabiliser puis de diminuer à partir de 2005, pour atteindre 88/100 000 en 2012.

Il existe des différences régionales : la région présentant le taux d'incidence le plus élevé est l'Île-de-France (98,6/100 000) et la plus faible, la Corse (84,2/100 000).

Avec environ 11 886 décès estimés en 2012, le cancer du sein est au premier rang des décès par cancer dans la population féminine. Le taux de mortalité standardisé dans le monde a atteint un pic en 1990 (20,2/100 000), puis a diminué significativement jusqu'en 2012 (15,7/100 000), malgré une forte augmentation de l'incidence durant cette période.

5.2.1.3 Facteurs de risque

Etant donné la dépendance hormonale du cancer du sein, les événements de la vie reproductive féminine, liés au cycle hormonal, ont été reconnus très tôt comme des facteurs associés au risque de cancer du sein. C'est ainsi qu'une puberté précoce et une ménopause tardive, impliquant une longue « fenêtre œstrogénique », sont associées à une augmentation de risque, tandis que l'âge à la première grossesse induisant une différenciation de l'épithélium glandulaire, le nombre de grossesses à terme et l'allaitement, liés à une diminution de la synthèse œstrogénique, sont reconnus comme réduisant le risque de cancer du sein. *A contrario* l'absence ou le faible nombre de grossesses sera un facteur de risque. Les fibro-adénomes, et plus encore les dystrophies hyperprolifératives liées à une hyper-œstrogénie, sont considérés comme des facteurs de risque, de même que le traitement hormonal substitutif (THS), la pilule contraceptive n'induisant qu'une augmentation faible et transitoire du risque de cancer du sein.

L'obésité est un facteur de risque établi du cancer du sein de la femme ménopausée par le truchement de la synthèse endogène d'œstrogènes et de cytokines pro-inflammatoires au niveau du tissu adipeux. En revanche, l'obésité réduit le risque de cancer du sein pour la femme non ménopausée car elle est généralement accompagnée d'un déficit en œstrogènes.

La taille élevée est un facteur de risque établi du cancer du sein car les facteurs de la croissance osseuse peuvent favoriser la prolifération tumorale.

Les cancers sans récepteurs hormonaux (ER- et PR-) pourraient échapper au facteur prépondérant que sont les hormones, et de ce fait paraissent plus sensibles à d'autres facteurs comme les facteurs alimentaires.

Les antécédents familiaux s'ajoutent à ces facteurs de risque, attestant de la mutation des gènes BRCA 1 et 2 (BReast CAncer, des gènes suppresseurs de tumeurs dont la mutation empêche ce rôle), responsables de 8 % environ de l'incidence des cancers du sein. Il faut remarquer que 45 % des femmes présentant une telle mutation développent un cancer du sein à l'âge de 40-45 ans, tandis que 75 % des femmes de 75 ans et plus sont ou ont été atteintes, ce qui suggère que des facteurs environnementaux sont susceptibles de modifier l'évolution clinique d'une tumeur d'origine génétique.

Les radiations ionisantes sont un facteur environnemental reconnu (Inserm 2008). Les contaminants chimiques tels les dioxines ont également été associés au risque de cancer du sein, notamment chez les femmes exposées aux doses faibles à modérées à Seveso (Warner *et al.* 2002). Il existe aussi une susceptibilité au risque liée à des polymorphismes génétiques d'enzymes de détoxification jouant un rôle lors d'exposition à des facteurs environnementaux tels que le tabac ou les contaminants (Saintot *et al.* 2004 ; Inserm 2008).

Le mécanisme sur lequel repose l'effet des facteurs alimentaires que nous allons analyser ci-après consiste en leur interaction avec la concentration des facteurs de croissance circulants, notamment pour les cancers à ER+. L'effet protecteur de l'activité physique repose sur ces mécanismes par son action sur les récepteurs à insuline au niveau musculaire et plus accessoirement sur la prise de poids, si elle est couplée à une restriction énergétique. Pour les cancers ER-, d'autres mécanismes de biologie tumorale peuvent reposer sur certains apports alimentaires, tels les fruits et légumes.

Le WCRF a fait le bilan des connaissances en 2007 qu'il a actualisé en 2010/2011 au sein de son CUP. A côté des facteurs de risque établis évoqués plus haut, le bilan pour les facteurs alimentaires est le suivant : il est suggéré que l'apport en lipides totaux augmente le risque de cancer du sein de la femme ménopausée mais les données sont jugées limitées¹² ; le CUP renvoie au rapport 2007 en ce qui concerne les facteurs qui augmentent le risque d'obésité et de prise de poids : sédentarité (niveau de preuve convaincant) ; aliments denses en énergie, boissons sucrées, fast-food, temps passé devant la télévision (niveau de preuve probable) ; et ceux qui réduisent ce risque : activité physique (niveau de preuve convaincant), aliments peu denses en énergie, avoir été nourri au sein (niveau de preuve probable). Enfin, pour l'ensemble des femmes, des incertitudes persistent sur l'association entre les cancers du sein et la consommation de fibres, fruits et légumes, soja et produits dérivés, lait et produits laitiers, viande, poisson, aliments à fort index glycémique (IG), folates, vitamine D, calcium, sélénium (cancer de la femme ménopausée) et aux typologies alimentaires pour l'ensemble des femmes.

5.2.2 Eléments de méthode

La recherche bibliographique a identifié 96 études. Trente-trois études ont été exclues : il s'agit de revues ou plus généralement d'études d'observation présentant un défaut méthodologique, ou portant sur des patientes (prévention secondaire), ou provenant de pays, caractérisés par des habitudes alimentaires trop éloignées des habitudes françaises. Les 63 études évaluées se répartissaient en 34 études prospectives, 15 études cas-témoins, 13 méta-analyses et 1 études d'intervention.

¹² Le CUP reste donc sur la conclusion de 2007 (RR = 1,06 [0,99 - 1,14] par incrément de 25 g/j) malgré les résultats concordants de plus de cinq études cas-témoins (RR = 1,11 [1,06 - 1,16] par incrément de 20 g/j) et une étude d'intervention (Prentice *et al.* 2006).

Les études ont été classées selon le groupe d'aliments considéré :

- 14 portaient sur les produits animaux dont 10 études d'observation (7 prospectives et 3 cas-témoins) et 4 méta-analyses ;
- 30 sur les produits végétaux dont 21 études d'observation (17 prospectives, 4 cas-témoins), 8 méta-analyses et 1 étude d'intervention ;
- 6 ont étudié l'effet de l'alcool dont 4 prospectives et 2 cas-témoins ;
- 13 études ont porté sur les profils nutritionnels dont 12 études d'observation (6 prospectives et 6 cas-témoins) et 1 méta-analyse.

Les ajustements jugés indispensables pour les études portant sur le cancer du sein sont : IMC, âge aux premières règles, à la première grossesse et à la ménopause, nombre d'enfants, tabac, alcool, activité physique, pilule contraceptive et THS. Ils constituent l'ajustement nécessaire « complet ». L'allaitement ainsi que l'apport énergétique seront mentionnés si pris en compte.

5.2.3 Analyse des relations entre le risque de cancer du sein et les consommations alimentaires

5.2.3.1 Produits animaux

Aucun des produits animaux, viande, volaille, poisson, œufs, lait et produits laitiers ne sont considérés comme des facteurs de risque pour le cancer du sein dans le rapport WCRF 2007 ou dans le CUP de 2010.

5.2.3.1.1 *Viande et/ou éléments contenus dans la viande*

Etudes d'observation

Sur la période considérée (voir 1.4.1), trois études prospectives et cinq études cas-témoins étudiant les liens entre la consommation de viande et l'incidence du cancer du sein ont été retenues.

La première étude prospective (Kabat, Cross, *et al.* 2010) concerne l'effet du fer hémique sur le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée. Elle ne rapporte aucun effet significatif.

La deuxième (Wu *et al.* 2010) a recherché les éléments mutagènes induits par la cuisson intense des viandes, essentiellement les amines hétérocycliques. Elle ne rapporte également aucun effet, contrairement à ce qu'avaient observé les auteurs sur la même cohorte pour une consommation dans l'adolescence. Cependant, l'influence du polymorphisme génétique n'a pas été recherchée comme il est nécessaire dans l'analyse de ce facteur de risque.

La troisième étude prospective (Genkinger *et al.* 2013), de qualité moyenne, ne montre aucune association.

La première étude cas-témoins (Rabstein *et al.* 2010) a étudié l'effet du polymorphisme génétique de l'enzyme N-acétyl-transférase (NAT2) (lente S ou rapide F) et des sources potentielles d'amines hétérocycliques sur le risque de cancer du sein. La consommation régulière de viande hors volaille (plus d'une fois par semaine) et de viande grillée augmente significativement le risque (OR = 1,59 [1,11 - 1,99]), qui est également influencé par le polymorphisme génétique de la N-acétyl-transférase. La consommation régulière de viande hors volaille (plus d'une fois par semaine) et de viande grillée est associée à une augmentation du risque à la limite de la significativité pour les cancers ER- : OR = 2,61, IC95 % = [0,99 - 6,92]. Cependant, l'étude ne compte que peu de cas : 138 au total, dont seulement 8 consommateurs réguliers de viande grillée.

La deuxième étude cas-témoins (Fu *et al.* 2011, USA) porte sur l'effet des composés mutagènes éventuellement contenus dans la viande. La viande hors volaille grillée augmente significativement le risque de cancer du sein (OR = 1,5 pour 42 g/j contre 9 g/j (soit environ 2 portions de 150 g par semaine comparé à 2 portions de 150 g par mois). Dans l'analyse par type de viande, seules les côtes de porc sont associées à un OR significatif. La 2-amino-3, 8-diméthylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) apparaît être l'amine hétérocyclique responsable. Cette étude jugée de bonne qualité suggère fortement le risque.

La troisième étude cas-témoins (Chandran *et al.* 2013b) compare l'effet sur le risque de cancer du sein de la consommation de viande sous diverses formes chez des femmes caucasiennes et afro-américaines. La viande transformée apparaît comme un facteur de risque dans toutes les classes des femmes caucasiennes (OR = 1,48 [1,07 - 2,04]), les femmes ménopausées et non ménopausées, les femmes développant une tumeur ER+ ou ER-. Chez les femmes afro-américaines développant une tumeur ER+, hormis la viande transformée (OR = 2,55 [1,29 - 5,03]), les autres types de viandes ne constituent pas un facteur de risque. Chez les femmes caucasiennes, la consommation de volaille (en moyenne 60 g/j et jusqu'à plus de 70 g/j), frite, rôtie ou sous forme de *nuggets* (OR = 2,55 [1,29 - 5,03]) augmente le risque. La moindre consommation de volaille chez les femmes afro-américaines pourrait expliquer le fait qu'elle ne soit pas associée au risque dans cette population.

La quatrième étude cas-témoins (Di Maso *et al.* 2013) est une étude multicentrique conduite en Italie et en Suisse. Elle montre une augmentation de risque (OR = 1,18 [1,04 - 1,33]) pour un apport de viande hors volaille supérieur à 90 g/j. Dans cette étude, le mode de cuisson ne semble pas modifier le risque de façon significative.

Enfin la cinquième étude cas-témoins (Mordukhovich *et al.* 2010) a recherché l'interaction entre les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les mutations du gène suppresseur de tumeur p53. Cette étude montre une augmentation de risque significative (OR = 1,51 [1,25 - 1,82]) associée à la consommation de viande grillée en l'absence de mutation de la protéine p53.

Méta-analyses

Une méta-analyse (Alexander, Morimoto, *et al.* 2010), fondée sur 11 études prospectives sur la viande hors volaille et 10 sur la viande transformée, rapporte que la plupart des études montrent une association positive faible et le plus souvent non significative entre le risque du cancer du sein et la consommation de viande hors volaille et de viande transformée. Une augmentation de 100 g de viande hors volaille et une augmentation de 30 g de viande transformée montrent une augmentation de risque significative respectivement de 22 % et 13 % chez les femmes ménopausées mais avec une très forte hétérogénéité non expliquée. Les auteurs concluent à des résultats limités pour la viande transformée et demandent plus d'études.

La relation entre cancer du sein et viande transformée semble donc répondre au critère de niveau de preuve « suggestif-limité ».

Mécanisme

Le mécanisme le plus souvent invoqué pour expliquer qu'une consommation de viande hors volaille et de viande transformée augmenterait le risque de cancer du sein repose sur la présence d'amines hétérocycliques produites par une cuisson intense et/ou prolongée. Ces mutagènes ne seraient toutefois effectifs que pour certains sujets présentant un polymorphisme génétique relatif aux enzymes détoxifiantes, d'où la difficulté à mettre en évidence ce risque en l'absence de prise en compte de ces polymorphismes génétiques, dans une cohorte notamment. Les lipides de la viande (Linos *et al.* 2010) et/ou les acides gras *trans*, (Laake *et al.* 2013) pourraient également participer au risque.

Conclusion

Les études prospectives considérées dans cette analyse sont peu informatives pour des raisons diverses (la qualité des études est limitée, le polymorphisme génétique n'est pas

systématiquement considéré, les études portent sur des molécules effectrices plutôt que sur la consommation de viande). Les cinq études cas-témoins, associées à la méta-analyse, suggèrent une augmentation de risque en particulier avec la viande transformée par induction de composés mutagènes. Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale. Cette suggestion de risque pourrait être limitée à des situations individuelles au regard des polymorphismes génétiques.

5.2.3.1.2 Poisson

Méta-analyse

Une méta-analyse incluant 21 études prospectives porte sur la consommation de poisson et l'estimation des apports en AGPI n-3 à longue chaîne, EPA et DHA, évalués par un questionnaire ou par des marqueurs plasmatiques (Zheng *et al.* 2013). Elle ne met pas en évidence d'association entre la consommation de poisson et le risque de cancer du sein. L'analyse des biomarqueurs plasmatiques des AGPI n-3 à longue chaîne, avec une hétérogénéité faible, ne montre pas d'association (RR = 0,86 [0,71 - 1,03]. Quant à l'apport alimentaire d'AGPI n-3, il est associé à une diminution du risque (RR = 0,86 [0,78 - 0,94] mais avec une hétérogénéité moyenne $I^2 = 54\%$). Par ailleurs, le risque relatif reste identique que la consommation d'AGPI n-3 soit exprimée par 100 mg/j ou par 0,1 % d'apport énergétique quotidien (RR = 0,95 [0,90 - 1,00]) avec une forte hétérogénéité non expliquée. Enfin, l'analyse dose-réponse ne montre pas d'association significative pour des augmentations de 100 mg/j ou de 0,1 % d'apport énergétique/j.

On peut s'étonner de la différence de résultats entre l'estimation des apports alimentaires en AGPI n-3 à longue chaîne et la mesure des biomarqueurs plasmatiques de ces mêmes acides gras puisque ceux-ci reflètent spécifiquement la consommation de poisson, sauf dans le cas de supplémentation par de l'huile de poisson rencontrée dans les pays occidentaux. On pourrait penser qu'il s'agit d'erreurs de mesure d'exposition dans le cas des apports en AGPI n-3. On peut aussi mettre en doute le risque relatif calculé pour les biomarqueurs puisqu'il correspond à l'analyse globale d'études cas-témoins et prospectives, ce qui peut être à l'origine de l'hétérogénéité. En résumé, la méthodologie de cette méta-analyse est trop imprécise et sujette à caution pour en retenir les résultats.

Mécanisme plausible

Si l'on retient la suggestion de réduction de risque, le mécanisme invoqué est l'effet anti-inflammatoire, notamment de l'EPA.

Conclusion

Les données restent insuffisantes pour conclure quant à la relation entre la consommation de poisson et le risque de cancer du sein. De nouvelles études sont donc nécessaires portant notamment sur la différence d'effet observée entre l'exposition mesurée par la consommation de poisson et par les marqueurs plasmatiques d'AGPI n-3, pouvant éventuellement expliquer l'hétérogénéité.

5.2.3.1.3 Lait et produits laitiers

Etudes d'observation

Sur la période analysée, trois études : deux prospectives et une cas-témoins ont analysé le lien entre la consommation de produits laitiers et le risque de cancer du sein.

La première, une étude norvégienne (Hjartaker *et al.* 2010), s'est intéressée à la consommation dans l'enfance (les ruraux avaient des habitudes alimentaires connues et stables ce qui permet de se fier à la mesure de l'exposition) et l'incidence de cancer du sein à l'âge adulte. Elle ne met pas en évidence d'association, sauf dans le cas du fromage frais, inversement associé au risque de cancer du sein (HR = 0,50 [0,29 - 0,87]), $p = 0,02$) lorsque la consommation est supérieure à 25,3 g/j chez les femmes non ménopausées (19 cas) par rapport à une consommation inférieure à 6 g/j. Aucune association n'a été mise en évidence avec le calcium.

L'étude de Genkinger (Genkinger *et al.* 2013), de qualité moyenne, montre une association inverse avec le lait entier seulement sur peu de cas de cancers ER- et PR-.

L'étude cas-témoins de Zhang (Zhang C.X. *et al.* 2011), réalisée en Chine, ne trouve aucune association avec les produits laitiers, mais une relation inverse avec le calcium alimentaire (OR = 0,35 [0,22 - 0,56], $p < 0,001$). Ce résultat est en contradiction avec celui d'une autre étude asiatique, (J. Li *et al.* 2013) qui a porté sur le calcium, essentiellement d'origine végétale, et n'a trouvé aucune association.

Méta-analyses

Une méta-analyse sur les produits laitiers (Dong, Zhang, *et al.* 2011) n'a pas été prise en compte du fait d'une hétérogénéité non expliquée. L'analyse en sous-groupes identifie des résultats limités à certains sous-groupes :

Pour les apports totaux de produits laitiers, les auteurs observent une suggestion de réduction de risque dans deux sous-groupes seulement :

- produits demi-écrémés *versus* entiers ;
- femmes non ménopausées *versus* femmes ménopausées ;

Pour le lait, ils observent une réduction de risque également dans deux sous-groupes :

- lait écrémé *versus* lait entier ;
- femmes non ménopausées *versus* femmes ménopausées.

Or, il est indiqué que les études diffèrent par l'ajustement sur les facteurs de confusion, dont l'apport énergétique total.

Mécanisme

Les produits laitiers pourraient favoriser le cancer du sein par l'intermédiaire du facteur de croissance IGF-1 qui est significativement associé à l'augmentation du risque de cancer ER+. En effet, du fait de leur contribution aux apports énergétiques et protéiques, le lait et les produits laitiers pourraient participer à la modulation de la synthèse endogène de l'IGF-1 (Anses, 2012). Par ailleurs, le WCRF qualifie de probable l'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer du sein (WCRF 2007).

Conclusion

Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour conclure sur la relation entre la consommation de produits laitiers et le risque de cancer du sein ; la plausibilité biologique doit être documentée plus avant (hypothèse IGF-1).

5.2.3.2 Produits végétaux

5.2.3.2.1 Fruits et légumes

Etudes d'observation

Entre 2010 et fin 2013, trois études prospectives ont été publiées sur le sujet, dont deux ont estimé la consommation de fruits et légumes par un questionnaire (Boggs, Palmer, Wise, *et al.* 2010 ; Suzuki *et al.* 2013) et la troisième (nichée dans la cohorte) par biomarqueurs sériques (caroténoïdes) (Maillard *et al.* 2010).

La première observe une réduction de risque pour les ER- associée à la consommation de tous les légumes (plus de 2 portions par jour comparées à moins de 4 portions par semaine, RR = 0,57 [0,38 - 0,85]) alors que lorsque l'on considère l'ensemble des cancers du sein, une réduction de risque n'est associée qu'à la consommation de carottes (plus de 3 portions par semaine comparées à moins d'une portion par mois, RR = 0,71 [0,52 - 0,97]) et à celle des crucifères (plus de 6 portions par semaine comparées à moins d'une portion par semaine, RR = 0,59 [0,42 - 0,83]).

L'étude japonaise (Suzuki *et al.* 2013) ne montre pas d'effet de l'apport en fruits et légumes, sauf une tendance pour les crucifères. Cette étude présentait un effectif insuffisant pour tester les patientes à tumeurs ER-.

L'étude basée sur les biomarqueurs (Maillard *et al.* 2010) ne montre pas d'association mais l'ajustement est insuffisant pour l'évaluation des caroténoïdes (défaut de prise en compte du stockage des caroténoïdes dans le tissu adipeux, source de variabilité individuelle qui doit être ajustée sur l'IMC ou sur les TG) et l'effectif est insuffisant (366 cas) pour estimer la relation chez les patientes à tumeur ER-.

Une preuve indirecte de l'effet possible des fruits et légumes est apportée par l'étude prospective conduite en Suède (Julin *et al.* 2012) portant sur le cadmium. Cette étude rapporte un risque accru (RR = 1,18 [1,08 - 1,29]) de cancer du sein pour une augmentation de 5 µg/j de cadmium, que les tumeurs soient ER+ ou ER-. Néanmoins, quel que soit le niveau d'exposition au cadmium, le risque diminue quand la consommation de produits végétaux augmente, suggérant une possible réduction de risque associée de ces derniers (voir Figure 1).

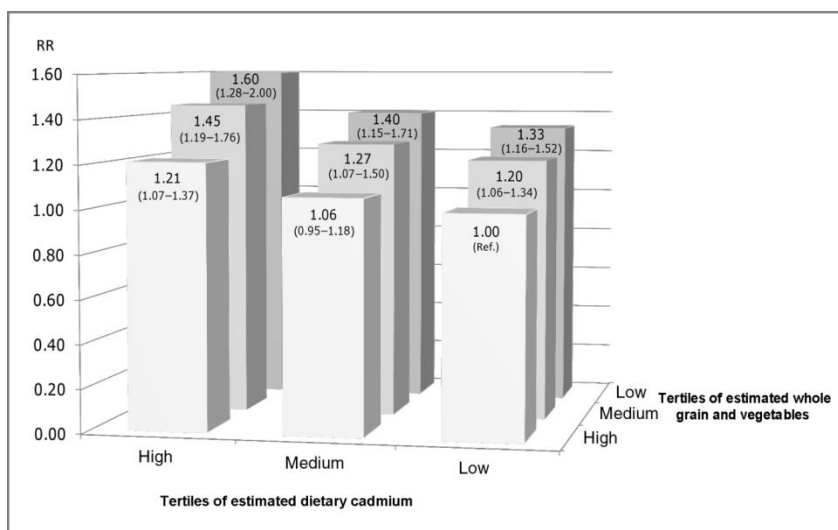


Figure 1. Estimations du risque de cancer du sein selon les apports en cadmium et les niveaux de consommation en produits végétaux. D'après Julin *et al.* 2012

Méta-analyses

Six méta-analyses ont été analysées dont :

- deux méta-analyses incluant des études ayant estimé les apports de fruits et légumes par des questionnaires : l'une portant sur 15 cohortes (Aune, Chan, *et al.* 2012), l'autre sur 20 cohortes (Jung *et al.* 2013) ;
- une analyse regroupant cinq cohortes étudiées au Royaume-Uni sur l'apport en vitamine C (Hutchinson *et al.* 2012) ;
- deux méta-analyses basées sur les apports en fruits et légumes et sur les biomarqueurs : une portant sur 24 études prospectives (Aune, Chan, *et al.* 2012) l'autre portant sur 21 études dont 11 études prospectives et 10 études cas-témoins, avec 9 études réalisées par questionnaire, 10 par biomarqueurs et 2 associant les deux mesures d'exposition (Buck *et al.* 2010) ; ;
- une méta-analyse de 8 études de cohortes portant sur des biomarqueurs (Eliassen *et al.* 2012).

L'étude de Jung (Jung *et al.* 2013) ne montre pas d'association de l'ensemble des cancers du sein avec un apport en fruit de 392 vs 118 g/j (certains fruits sont associés à une réduction de risque mais ces résultats sont issus de tests multiples qui doivent être interprétés avec précaution). Par

contre, les légumes sont associés à une réduction de risque des cancers ER-, pour un apport de 259 *versus* de 61 g/j. La réduction de risque des cancers ER- est observée pour une augmentation de 300 g/j de fruits et légumes (RR = 0,94 [0,91 - 0,98]) ; de légumes (RR = 0,88 [0,81 - 0,95]) et de fruits (RR = 0,96 [0,91 - 1,00] mais non significative).

Dans la méta-analyse d'Aune (Aune, Chan, *et al.* 2012), les résultats sont non significatifs.

L'étude de Hutchinson (Hutchinson *et al.* 2012), basée sur l'apport en vitamine C comme marqueur de l'apport en fruits et légumes, présente un effectif relativement réduit et ne montre pas d'association du cancer du sein avec l'apport en vitamine C.

La méta-analyse d'Aune (Aune, Chan, *et al.* 2012), portant sur les études par questionnaires et biomarqueurs, ne montre pas d'association de l'apport en caroténoïdes ou de caroténoïdes plasmatiques avec le cancer du sein, mais il existe une forte hétérogénéité inexplicée. En outre, certaines études n'ont pas procédé à des ajustements sur le tabac, sur l'IMC ou sur la triglycéridémie, ce qui ne permet pas une évaluation valide du taux de caroténoïdes plasmatiques.

L'étude d'Eliassen analyse un ensemble de huit études portant sur les caroténoïdes plasmatiques (Eliassen *et al.* 2012). Elle montre une association entre la concentration plasmatique de différents caroténoïdes et de caroténoïdes totaux (RR = 0,81 [0,68 - 0,96]) et le cancer du sein à partir d'une concentration proche de 1 $\mu\text{mol/L}$, mais il existe une forte hétérogénéité résolue par ajustement sur 16 facteurs de confusion. Il persiste toutefois une forte hétérogénéité entre les tumeurs ER+ et ER- : la réduction de risque est significative dans les cas des ER- pour l' α -carotène (RR = 0,61 [0,40 - 0,93]) et le β -carotène (RR = 0,52 [0,36 - 0,77]) et rien n'est significatif pour les tumeurs ER+.

Une autre méta-analyse (Buck *et al.* 2010) porte spécifiquement sur les phyto-œstrogènes : les lignanes apportées par l'alimentation et les entérolignanes dosées dans les urines, que l'on peut aussi considérer comme marqueurs d'apport d'aliments végétaux. Elle montre une diminution de risque chez les femmes ménopausées, surtout avec les apports alimentaires en lignanes issues de plantes : lignanes (RE = 0,86 [0,78 - 0,94]), entérolignanes (RE = 0,84 [0,71 - 0,97]). Il n'existe pas d'association entre le risque de cancer du sein et les concentrations d'entérolactone sérique ou urinaire qui sont les métabolites actifs des lignanes. Il est donc difficile d'attribuer cet effet à un mécanisme spécifique hormonal mais les lignanes pourraient être ici un marqueur de consommation de fibres, de fruits et de légumes.

Mécanisme

Les cancers ER- étant indépendants du facteur de croissance hormonale, des mécanismes de protection contre le risque cancérigène liés à certaines molécules des fruits et légumes peuvent être plus facilement mis en évidence que lorsqu'on étudie les cancers ER+. Ainsi les anti-oxydants, les molécules impliquées dans les phénomènes de réparation, de communication cellulaire, dans la répression de mécanismes impliqués dans la prolifération (PKC, c-Jun, c-Fos) ou dans l'induction de l'apoptose (caspases) peuvent jouer un rôle protecteur.

Conclusion

Il existe une cohérence suffisante entre les études suggérant une réduction de risque par une alimentation riche en fruits et légumes consommés environ 2 fois par jour ou pour une concentration plasmatique proche de 1 $\mu\text{mol/L}$ de caroténoïdes, notamment pour les cancers ER-. Néanmoins, ces données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5.2.3.2.2 Produits céréaliers

Etude d'observation

Une étude cas-témoins (Yun *et al.* 2010) réalisée en Corée, ayant pour objectif l'étude de l'indice et de la charge glycémiques, montre qu'une augmentation de 100 g/j de riz blanc augmente significativement le risque de cancer du sein de 19 % tandis que la même augmentation d'un mélange riz complet/céréales/légumineuses diminue le risque significativement (24 %).

Mécanisme

Cet article met l'accent sur l'indice et la charge glycémiques comme facteur de risque par l'induction de la synthèse d'insuline.

Conclusion

Aucune conclusion n'est possible sur la base de cette seule étude.

5.2.3.2.3 Légumineuses

Seules des études sur le soja et ses dérivés sont disponibles.

Etudes d'observation

Trois études prospectives ont été publiées sur le sujet depuis 2009.

Deux études européennes (EPIC-Norfolk, Ward *et al.* 2010 et EPIC toutes cohortes, Zamora-Ros *et al.* 2013) ne montrent pas d'association alors que l'étude prospective japonaise (Wada *et al.* 2013) montre une réduction de risque à la limite de la significativité chez les femmes ménopausées pour un apport quotidien de 163 g de tout produit à base de soja soit 71 mg d'isoflavones, après ajustement sur les autres aliments susceptibles d'avoir un effet (RR = 0,63 [0,39 - 1,01]).

Deux autres études cas-témoins asiatiques (C. Zhang *et al.* 2010 et Cho *et al.* 2010) montrent une diminution du risque significative soit pour un apport quotidien de 46 mg d'isoflavones (RR = 0,54 [0,34 - 0,84]), soit pour 126 g de tout produit à base de soja (RR = 0,36 [0,20 - 0,64]), mais sans ajustement sur les autres aliments.

Méta-analyses

Une méta-analyse (Dong et Qin 2011) de 14 études de cohortes, dont 10 dans des pays occidentaux et 4 dans des pays asiatiques, porte sur les isoflavones issues du soja et montre une réduction de risque uniquement chez les femmes asiatiques et les femmes ménopausées. L'analyse dose-réponse rapporte une réduction de risque non significative : pour 10 mg d'incrément, RR = 0,96 [0,90 - 1,02] avec faible hétérogénéité.

Mécanisme

Le mécanisme repose sur l'action supposée des isoflavones comme antagonistes des récepteurs aux œstrogènes.

Conclusion

On n'observe pas de réduction de risque de cancer du sein chez les femmes occidentales (absence d'association probable) contrairement à la réduction de risque probable observée chez les femmes asiatiques associée à la consommation de soja et produits dérivés et de leurs isoflavones. Cette différence entre les deux populations est classique sans que l'on puisse l'attribuer à la différence d'apport, au contexte alimentaire, ou à une différence de sensibilité à l'effet des phyto-œstrogènes dans des populations à susceptibilité génétique ou métabolique différente.

5.2.3.3 Boissons non alcoolisées : café, thé

WCRF

Le WCRF inclut le thé et le café dans la liste des consommations pour lesquelles les données sont limitées et ne permettent pas de conclure.

Etudes d'observation

Six études prospectives ont été publiées sur le sujet. Deux ont été réalisées aux Etats-Unis (Boggs, Palmer, Stampfer, *et al.* 2010 ; Gierach *et al.* 2012), deux en Europe (Bhoo Pathy *et al.* 2010 ; Fagherazzi *et al.* 2011) et deux en Chine (Dai *et al.* 2010 ; Luo *et al.* 2010) .

Les études européennes et américaines, de bonne qualité, ont étudié la relation entre le risque de cancer du sein et la consommation de thé et de café et n'observent aucune association.

Les deux études chinoises (Dai *et al.* 2010 ; Luo *et al.* 2010) (dont une cas-témoins, nichée dans une cohorte, portant sur des marqueurs urinaires de la consommation de polyphénols) portent sur la même population, « la Shanghai Women Health Study », et explorent l'hypothèse selon laquelle l'action inhibitrice du thé vert vis-à-vis de l'aromatase pourrait entraîner des risques différents dans le cancer du sein en pré et post-ménopause. Pour ce faire, les auteurs distinguent les consommations de thé vert précoce et tardive et l'apparition du cancer en pré- ou post-ménopause ; l'étude mesurant la consommation de thé vert par questionnaire suggère que le thé vert consommé tôt dans la vie retarde l'apparition de cancer du sein. L'étude portant sur le marqueur urinaire de la consommation de polyphénols montre une réduction de risque non linéaire avec la concentration d'épicatéchine au 33^e percentile mais pas au 66^e. Néanmoins, ces études comportent de nombreux sous-groupes et une seule mesure de marqueur dans le temps. Ces deux études sont de qualité moyenne et ne permettent pas de conclusion.

Enfin l'étude cas-témoins allemande (Rabstein *et al.* 2010) s'est penchée sur le possible effet de l'apport d'amines aromatiques hétérocycliques par le café et le thé et sur son interaction avec le polymorphisme de NAT2 sur le risque de cancer du sein. On n'observe aucune association avec le thé. En ce qui concerne le café, les résultats chez les sujets porteurs du polymorphe NAT2-S sont assez clairs : la consommation de café est associée positivement au risque de cancer du sein. Les résultats sont plus difficiles à interpréter chez les sujets porteurs du polymorphe NAT-2 F. L'auteur conclut à une interaction probable entre le polymorphisme de NAT2 et l'apport en café.

Méta-analyse

Une méta-analyse de 37 études, mêlant 17 études prospectives et 20 études cas-témoins (Jiang *et al.* 2013), ne met en évidence aucune association significative (SRRE = 0,96 [0,92 - 1,01]) malgré les différents modèles utilisés. Il n'existe aucune indication de la mesure de l'exposition à la caféine. L'ensemble reste non significatif malgré les études de sensibilité et par sous-groupes.

Mécanisme

Les composés phénoliques, notamment les catéchines du thé, pourraient permettre une réduction de risque de cancer du sein par différents effets : antioxydants, molécules impliquées dans la répression de mécanismes impliqués dans la prolifération (PKC, c-Jun, c-Fos), ou dans l'induction de l'apoptose (caspases). Par contre, le café après torréfaction pourrait exposer à des amines hétérocycliques.

Conclusion

Les études asiatiques suggèrent que la consommation du thé diminue le risque de cancer du sein, mais leur faible qualité limite cette observation. Les larges cohortes occidentales ne montrent aucune association entre la consommation de ces boissons et le risque de cancer du sein. Il est probable que, dans les conditions de consommation des pays européens, il n'y ait aucune association. On ne peut conclure en ce qui concerne la consommation de café.

5.2.3.4 Boissons alcoolisées

Le WCRF inclut les boissons alcoolisées parmi les facteurs alimentaires augmentant le risque de cancer du sein avant et après la ménopause de façon convaincante.

Études d'observation

Dix études d'observation (quatre prospectives et six cas-témoins), dont cinq portent sur des patientes présentant des tumeurs à caractéristiques particulières, tendent à montrer une association faible ou une absence d'association entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de certaines de ces catégories de cancers du sein.

Une étude cas-témoins porte sur les cancers avec mutations des gènes BRCA1 et 2 (BRCA1 et 2) qui sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont la mutation empêche ce rôle (Dennis *et al.* 2011). Cette étude montre une réduction du risque avec la consommation de boissons alcoolisées pour les tumeurs présentant une mutation BRCA1 : OR = 0,86 [0,70 - 0,96] ; pour les cancers avec mutation BRCA2, l'association n'est pas significative.

Une autre étude cas-témoins a été conduite chez des femmes afro-américaines (Chandran *et al.* 2013a). Elle montre des résultats non significatifs chez l'ensemble des femmes pour une consommation supérieure ou égale à 28 g/j et une réduction de risque chez les femmes ayant consommé de l'alcool avant l'âge de 20 ans : OR = 0,65 [0,45 - 0,89].

Une étude prospective sur cancer *in situ* (Kabat, Kim, *et al.* 2010), ne montre pas d'augmentation de risque pour une consommation supérieure à 14 verres par semaine. Toutefois, seulement 10 % des femmes dans la cohorte consomment plus de 7 verres par semaine. On peut également penser que la progression liée à la synthèse accrue d'œstrogènes par la consommation d'alcool n'est pas effective sur un cancer *in situ*.

Sur la même cohorte, les auteurs ont étudié les cancers du sein dépourvus de récepteurs (ni récepteurs hormonaux, ni HER2, le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) et, dans ce cas, une réduction de risque était observée pour une consommation supérieure à 7 verres par semaine par rapport aux non consommateurs d'alcool : HR = 0,57 [0,34 - 0,95] tandis que les patientes à tumeur ER+ présentaient un risque augmenté : HR = 1,26 [1,06 - 1,50] pour la même consommation (Kabat *et al.* 2011).

Une autre étude prospective ne montre pas d'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein mais la grande majorité des participantes ne consomme jamais plus de 5 g d'alcool par jour (Kawai *et al.* 2011, prospective).

La dernière étude est prospective et porte sur un ensemble de cas dans la cohorte de la Nurses Health Study suivie pendant vingt-huit ans (Chen *et al.* 2011). Elle montre un risque augmenté de cancer du sein de 15 % (IC = [1,06 - 1,24]) pour des apports d'alcool de 5 à 10 g/j.

Mécanisme

Il a été montré que la consommation d'alcool s'accompagnait d'une augmentation de la synthèse d'œstrogènes.

Conclusion

La dernière étude (Chen *et al.* 2011) portant sur une large cohorte rapporte une augmentation du risque de cancer du sein liée à l'alcool (15 % pour 5 à 10 g/j) et confirme la conclusion du WCRF, à savoir l'augmentation de risque de cancer du sein liée à la consommation de boissons alcoolisées est qualifiée de convaincante. Les études en sous-groupes basées sur des caractères particuliers (ethnique, absence de récepteurs hormonaux, mutations BRCA) ne mettent pas en évidence de risque lié à l'alcool et demandent confirmation.

5.2.3.5 Typologies alimentaires

Dix études d'observation dont cinq utilisent une méthode *a priori*, cinq *a posteriori*, et une les deux, ainsi qu'une méta-analyse ont été publiées sur le sujet.

5.2.3.5.1 Typologies alimentaires définies *a priori*

Etudes d'observation

Parmi les études portant sur une méthode *a priori*, quatre sont des études prospectives et deux sont des études cas-témoins. Cinq études recherchent l'effet de l'adhésion à l'alimentation méditerranéenne sur le cancer du sein. Deux portent sur des populations nord-européennes (Cade *et al.* 2011 ; Couto *et al.* 2013), deux portent sur des populations méditerranéennes (Trichopoulou *et al.* 2010 ; Demetriou *et al.* 2012), et une étude multicentrique inclut des populations du nord et du sud de l'Europe (Buckland *et al.* 2013).

On observe une réduction du risque associée au Med-score (Trichopoulou *et al.* 2010) chez les femmes ménopausées (HR = 0,78 [0,62 - 0,98] pour une augmentation de 2 points dans le score).

Demetriou (Demetriou *et al.* 2012) a utilisé deux autres types de score qui ne montrent pas d'association avec le risque de cancer du sein mais avec chacun des éléments du score.

L'étude EPIC (Buckland *et al.* 2013) montre une réduction de risque à la limite de la significativité : toutes tumeurs (HR = 0,94 [0,88 - 1,00]) ; pour les tumeurs ER- (HR = 0,84 [0,62 - 1,02]). Les résultats sont significatifs chez les femmes ménopausées : toutes tumeurs (HR = 0,93 [0,87 - 0,99]) ; pour les tumeurs ER- (HR = 0,80 [0,65 - 0,99]).

Enfin une autre étude (Sanchez-Zamorano *et al.* 2011) porte sur l'effet d'un mode de vie sain (de l'activité physique et une faible consommation de lipides, d'alcool, d'aliments transformés et de céréales raffinées) sur le cancer du sein dans une population mexicaine. Cette étude montre que l'activité physique et l'alcool sont les plus forts modulateurs du risque de cancer du sein.

Conclusion

Une association inverse entre le Med-score et le risque de cancer du sein est observée essentiellement dans la population méditerranéenne pour laquelle ce score a été construit.

5.2.3.5.2 Typologies alimentaires définies *a posteriori*

Etudes d'observation

Parmi les études portant sur une méthode *a posteriori*, deux études sont prospectives et quatre sont des études cas-témoins.

Parmi les études cas-témoins, une conduite en Allemagne (Buck *et al.* 2011) ne montre pas d'association, ni avec une alimentation considérée « saine », caractérisée par une consommation élevée de légumes et d'huiles végétales, ni avec une alimentation considérée « malsaine », caractérisée par une consommation élevée de viande et d'aliments frits, (mais les résultats ne sont pas ajustés sur l'activité physique ni sur la consommation d'alcool).

Une autre étude, réalisée dans le sud de la France (Bessaoud *et al.* 2012), montre un risque augmenté avec un régime riche en viande et alcool (OR = 2,56 [1,54 - 4,27]), et questionne l'effet de l'apport élevé d'huile d'olive par rapport au risque d'excès d'apport énergétique.

Une étude, conduite à Chypre et en Grèce (Demetriou *et al.* 2012), montre une réduction de risque pour une alimentation riche en fruits-légumes-légumineuses-huile d'olive (OR = 0,67 [0,49 - 0,92]). La dernière, conduite en Uruguay (Ronco *et al.* 2010), décrit des typologies basés sur des nutriments : ainsi, il est montré une augmentation de risque (OR = 3,50 [1,94 - 6,30]) pour une alimentation de type « viande » caractérisée par des teneurs élevées en protéines totales, en

divers acides gras et en amines hétérocycliques ainsi qu'une interaction avec les amines hétérocycliques. Une réduction de risque (OR = 0,44 [0,27 - 0,74] est observée pour une alimentation qui comporte des antioxydants (caroténoïdes, vitamine C, vitamine A, etc.).

Les deux études prospectives, l'une australienne (Baglietto *et al.* 2011), l'autre française (Cottet *et al.* 2009), montrent une augmentation de risque pour une alimentation de type « occidentale » (HR = 1,54 [1,14 - 2,09] et HR = 1,20 [1,03 - 1,38], dans les deux études respectivement) et une réduction de risque pour une alimentation saine ou de type « méditerranéen » (ER- : HR = 0,55 [0,32 - 0,93] et HR = 0,85 [0,75 - 0,95], respectivement). Cependant aucune association n'est observée chez les femmes ayant un fort apport énergétique et une consommation notable de « junk food » dans l'étude française.

Méta-analyse

Une méta-analyse montre une réduction de risque liée aux alimentations qualifiées de « prudentes » ou « saines ». Pour l'alimentation de type occidental, l'hétérogénéité est importante surtout entre les études cas-témoins ($I^2 = 63\%$), alors qu'elle est non significative en ce qui concerne les études prospectives qui montrent une réduction de risque pour l'alimentation de type « sain » (SRRE = 0,93 [0,88 - 0,98]) (Brennan *et al.* 2010).

Conclusion

Même si les résultats sont limités, il existe une suggestion forte d'association entre l'alimentation riche en produits végétaux et la réduction de risque de cancer du sein et, inversement, une suggestion également forte pour un effet délétère d'une alimentation de type occidental (riche en produits animaux associée ou non à la consommation d'alcool). Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure à une relation de cause à effet. Ces résultats obtenus avec les typologies alimentaires sont en cohérence avec ceux portant sur les groupes alimentaires pris séparément.

Les effets de chacun de ces facteurs de risque se conjuguent pour dessiner des typologies alimentaires opposés : « méditerranéen » (fruits, légumes, huile d'olive, poisson, mais aussi fruits à coque et légumineuses) associé à une réduction de risque, *versus* « occidental » (viande, charcuterie et autres aliments type fast-food avec excès calorique) associé à une augmentation de risque. La consommation d'alcool est présente dans les deux types d'alimentation ayant des effets opposés sur le risque de cancer du sein. Cependant, une différence importante porte sur la quantité (méditerranéen : 1 à 2 verres *vs* occidental : ≥ 3), ainsi que sur la qualité et les modalités de la consommation de boissons alcoolisées (vin à table régulièrement consommé dans le cadre de l'alimentation méditerranéenne *versus* alcools forts dans les cocktails et mélanges en dehors des repas dans le cadre d'une alimentation de type occidental).

5.2.4 Conclusion sur le cancer du sein

Cette analyse, comme celle du WCRF souligne la difficulté d'isoler des aliments ou groupes d'aliments susceptibles de modifier le risque de cancer du sein, le poids du facteur de croissance œstrogénique étant prépondérant. Ainsi, d'une part la seule modification de risque convaincante est liée à la consommation d'alcool. D'autre part, une suggestion de réduction de risque liée à la consommation de fruits et légumes est observée pour les cancers dépourvus de récepteurs à œstrogène. Par ailleurs, l'augmentation de risque liée à des éléments mutagènes présents dans la viande pourrait ne s'observer que dans le cas de polymorphismes génétiques particuliers. Enfin, des typologies alimentaires réunissant peu de produits animaux et de plus grandes quantités de produits végétaux pourraient être associées à une diminution de risque et, inversement, des typologies alimentaires riches en produits animaux, alcool et pauvres en produits végétaux augmenteraient le risque.

Tableau 8. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de cancer du sein

Degré de certitude	Groupe	Nature de l'association
Convaincant	Boissons alcoolisées	Augmentation du risque
Probable	Soja (isoflavones)	Réduction du risque chez les Asiatiques uniquement
Données suggestives mais limitées¹³	Fruits et légumes	Réduction du risque (cancers ER-)
	Viande	Augmentation du risque ; mais interférence des polymorphismes génétiques, de la cuisson, de la transformation
	Thé	Réduction du risque chez les Asiatiques uniquement.
	Alimentation de type occidental	Augmentation du risque
	Alimentation de type prudent ou méditerranéen	Réduction du risque
Insuffisant	Café	Pas de relation définie
	Poisson	Pas de relation définie
	Produits laitiers	Pas de relation définie
Absence d'association probable	Thé	Pour la population occidentale
	Soja	Pour la population occidentale

¹³ Les données suggèrent une association mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5.3 Cancer de la prostate

5.3.1 Introduction

5.3.1.1 Définition

Le cancer de la prostate est un adéno-carcinome développé au niveau des acini qui débute dans la partie périphérique de la glande. Le cancer localisé reste intra-capsulaire, tandis que le cancer avancé a franchi la capsule vers les tissus et organes adjacents, et que le cancer métastatique, s'oriente essentiellement vers le tissu osseux. Le score de Gleason caractérise la différenciation cellulaire, le stade 1 correspondant à des cellules quasi normales et le stade 5 aux plus indifférenciées.

5.3.1.2 Epidémiologie

Avec 56 841 nouveaux cas estimés en 2012, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France et représente environ 28,5 % des cas de cancers incidents annuels de l'homme. Le taux standardisé sur l'âge de la population mondiale du cancer de la prostate est estimé à 99,4/100 000. La région métropolitaine présentant le taux le plus élevé est la Franche-Comté (113,9/100 000) et la plus faible, la Corse (53,3/100 000). Le taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale a augmenté entre 1980 et 2005 passant de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 en 2005 avant d'amorcer une diminution pour atteindre 99,4 cas pour 100 000 personnes en 2009. L'augmentation des taux peut en partie s'expliquer par une intensité accrue du dépistage par dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate), examen d'accès facile, révélant souvent des cellules cancéreuses non évolutives.

Le cancer de la prostate a causé 8 876 décès en 2011 (le taux standardisé sur l'âge de la population mondiale s'élève à 10,5). Après avoir culminé en 1990 (18,1 décès pour 100 000 hommes), le taux de mortalité (standardisé sur l'âge de la population mondiale) par cancer de la prostate a, par la suite, diminué de manière notable : il est passé de 18,1 à 11,3 pour 100 000 entre 1990 et 2012, soit une baisse de 37 %.

5.3.1.3 Facteurs de risque

L'âge est l'un des trois facteurs de risque établis du cancer de la prostate avec un taux d'incidence culminant à 74 ans. Viennent ensuite les antécédents familiaux (environ 4 % des cancers de la prostate sont des cancers familiaux), et les origines ethniques. Les facteurs environnementaux semblent néanmoins participer à l'effet de ce dernier facteur : si les Noirs américains ont une incidence plus élevée que les Blancs américains, celle des Noirs africains est environ 6 fois inférieure à celle des Noirs américains et 3 fois inférieure à celle des Blancs américains (Globocan¹⁴ et Inserm Cancer et Environnement).

En effet, l'exposition professionnelle aux pesticides (agriculture ou fabrication) est un facteur de risque considéré comme convaincant pour le chlordécone et probable pour l'ensemble des organophosphorés. Il est également possible que les PCBs (polychlorobiphényles) soient associés à une augmentation de risque.

Le taux circulant de testostérone apparaît associé à une augmentation de risque du cancer de la prostate. On a montré que les jeunes Afro-Américains ont un taux de testostérone de 15 % supérieur à celui de jeunes Blancs du même âge et aussi des taux plus élevés de métabolites issus de l'activité de la 5 α -reductase comme le 3 α -17 β -androstenediol.

Des facteurs de risque nutritionnels et alimentaires ont été recherchés pour l'ensemble des groupes alimentaires, mais aucune conclusion n'a pu être établie pour la plupart d'entre eux.

¹⁴Globocan est un projet de l'International Agency for Research on Cancer qui estime l'incidence et la mortalité du cancer dans le monde

Seules les données sur les graisses et les viandes, les aliments riches en lycopène, en vitamines E et D et en sélénium ont permis de qualifier le niveau de preuve et, dans son rapport de 2007, le WCRF concluait de la façon suivante :

Les aliments contenant du lycopène et du sélénium diminuent probablement le risque de cancer de la prostate et les régimes riches en calcium l'augmentent probablement. Il conclut qu'un ensemble de preuves limité suggère une relation entre la consommation de viande transformée, de lait et de produits laitiers et le cancer de la prostate, alors que les légumineuses dont le soja, les aliments contenant de la vitamine E et les suppléments contenant de l' α -tocophérol sont associés avec le même niveau de preuve, de façon inverse. Notons qu'en 2011, les résultats de l'étude SELECT (Klein *et al.* 2011) ont infirmé les conclusions relatives au sélénium et à la vitamine E. Le WCRF n'a pu apporter de conclusion pour les céréales, les pommes de terre, les fruits, la viande, la volaille, les aliments et les boissons sucrées, le café, le thé et l'alcool.

5.3.2 Eléments de méthode

La recherche bibliographique a identifié 90 études parmi lesquelles 31 ont été exclues. Il s'agissait soit de revues, d'études écologiques, d'études sur le polymorphisme génétique, soit plus généralement d'études d'observation présentant un défaut méthodologique, portant sur des patients (prévention secondaire), ou encore une étude d'intervention par supplémentation.

Les 59 études retenues ont été classées selon les aliments considérés :

- 19 portaient sur le groupe viande/poisson/œufs/aliments frits/protéines dont 17 études d'observation (9 prospectives et 8 cas-témoins), 1 méta-analyse et 1 étude d'intervention ;
- 13 études sur les produits laitiers, 1 étude cas-témoins, 11 études prospectives et 1 méta-analyse (communication dans le texte de l'étude non encore publiée). Aucune étude d'intervention n'a été retenue.
- 7 études portent sur les produits végétaux : 5 études d'observation (4 prospectives, 1 cas-témoins. Il n'y a pas de méta-analyse, mais 2 études d'intervention. Huit études ont porté sur les boissons non alcoolisées : 2 études prospectives et 2 méta-analyses sur le thé, et 4 études prospectives sur le café. Enfin, 5 études prospectives ont recherché l'association vin rouge et/ou autres boissons alcoolisées avec le cancer de la prostate.
- A ces études sont ajoutées 7 études sur les typologies alimentaires, 3 études cas-témoins (méthodologie *a posteriori*) et 4 prospectives (3 utilisant des méthodes *a posteriori* et 1 une méthode *a priori*).

Les ajustements jugés indispensables pour les études portant sur le cancer de la prostate sont l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux et le nombre de dépistages. A cela on peut ajouter le diabète, le niveau d'éducation, l'apport énergétique l'activité physique et, selon le facteur alimentaire considéré, la viande, les produits laitiers, le lycopène.

5.3.3 Analyse des relations entre le risque de cancer de la prostate et les consommations alimentaires

5.3.3.1 Produits animaux

Le WCRF avait conclu en 2007 qu'un ensemble de preuve limité suggérait un risque augmenté de cancer de la prostate pour la viande transformée, le lait et les produits laitiers.

Dans sa mise à jour de 2014 (WCRF 2014) la méthodologie de revue de la littérature a été modifiée. D'une part, ne sont considérées que les études prospectives et les essais randomisés. D'autre part, les stades d'évolution du cancer de la prostate ont été considérés séparément. Ainsi, les conclusions de 2007 ont été modifiées :

- les risques associés à la corpulence et à une grande taille adulte sont considérés comme probables ;
- le niveau de preuve de la relation entre la consommation de viande transformée et risque de cancer de la prostate a été rétrogradé et il est maintenant considéré que les données sont insuffisantes pour conclure ;
- en ce qui concerne les produits laitiers, les conclusions ne sont pas modifiées ; la suggestion d'augmentation du risque associée à leur consommation a été maintenue. Lorsque les stades d'évolution du cancer de la prostate ont été considérés séparément, aucune association significative n'a été mise en évidence.

5.3.3.1.1 Viande

Etudes d'observation

Douze études d'observation dont six études cas-témoins et six études prospectives, ont été publiées sur le sujet depuis 2007.

Etudes cas-témoins

Il existe une augmentation du risque de cancer de la prostate associée à la consommation de viande dans les cinq études cas-témoins étudiant cette relation, qu'il s'agisse de viande hors volaille ou de viande transformée et/ou très cuite (John *et al.* 2011 ; Joshi, Corral, *et al.* 2012 ; Punnen *et al.* 2011 ; Wright *et al.* 2011 ; Di Maso *et al.* 2013). Dans trois d'entre elles, les amines hétérocycliques (AH) sont impliquées (John *et al.* 2011 ; Joshi, Corral, *et al.* 2012 ; Punnen *et al.* 2012) et le polymorphisme génétique de l'alpha-méthyl-acyl CoA racémase (enzyme impliquée dans la β -oxydation) est mentionné dans l'étude de Wright (Wright *et al.* 2011). La quantité de viande au-dessus de laquelle un risque significatif est observé est fournie dans quatre études seulement : 200 g/j ; 2 portions/jour ; plus de 24 g/1000 kcal ; incrément de 50 g/j.

Enfin, une autre étude cas-témoins a recherché l'effet de la consommation d'aliments frits (Stott-Miller, Neuhauser, et Stanford 2013). Tous les aliments frits (dont les aliments carnés), poisson, poulet, beignets, frites, sauf les chips, augmentent le risque de cancer de la prostate d'environ 30 % pour une consommation supérieure à 3 fois par semaine comparée à moins de une fois par mois (poulet : OR = 1,30 [1,04 - 1,62] ; poisson : OR = 1,32 [1,05 - 1,66]). Quand on analyse le risque pour une consommation de fritures (matière grasse indéterminée) supérieure à cinq fois par semaine comparée à moins d'une fois par semaine, il est augmenté de la même amplitude. Il semble donc que les aliments frits augmentent le risque de cancer de la prostate pour une consommation régulière et fréquente, mais les auteurs remarquent qu'il existe une possible confusion avec une consommation régulière de repas pris dans des restaurants *fast-food* où ce type d'aliments est servi. Les produits animaux frits ou cuits à forte température peuvent donc ici aussi être mis en cause.

Etudes prospectives

Parmi les six études prospectives, quatre portent sur la consommation de viande hors volaille.

Deux études montrent un risque augmenté : pour une consommation quotidienne de 150 g *versus* 22 g (ensemble des cancers : RR = 1,12 [1,04 - 1,21] ; cancers avancés, RR = 1,21 [1,06 - 1,95]) dans l'étude de Sinha (Sinha *et al.* 2009) et pour une consommation de 90 g/j *versus* 20 g/j (ensemble des cancers : RR = 1,44, IC95 % = [1,06 - 1,95]) dans l'étude de Agalliu (Agalliu *et al.* 2011). Au contraire, les études d'Allen (Allen *et al.* 2008) et de Richman (Richman *et al.* 2011) ne montrent pas d'association.

Par ailleurs, deux études (Sinha *et al.* 2009 et Major *et al.* 2011) portent sur la cuisson de la viande à forte température : la première a été réalisée sur l'ensemble des hommes de la cohorte NIH-AARP et la seconde seulement sur la population afro-américaine.

Dans l'étude de Sinha, la viande grillée au barbecue augmente le risque de cancer (RR = 1,11 [1,03 - 1,19]) pour une consommation de 46 g/j et de cancer avancé dès 23 g/j *versus* une consommation nulle (HR = 1,29 [1,05 - 1,58]).

Dans celle de Major (Major *et al.* 2011), la cuisson à forte température augmente le risque de cancer non avancé (RR = 1,22 [1,03 - 1,44]) pour une consommation de 26 g/j *versus* 3 g/j.

L'étude de Sharma (Sharma *et al.* 2010) ne montre pas d'augmentation de risque, malgré une recherche du polymorphisme génétique des N-acétyl-transférases, mais il s'agit d'une étude se limitant à la comparaison des consommateurs et des non-consommateurs, avec un modèle d'ajustement insuffisant.

Les études de Sinha (Sinha *et al.* 2009) et Major (Major *et al.* 2011) ont aussi montré une augmentation de risque avec la viande transformée, 50 g pour l'étude de Sinha (tous cancers : HR = 1,07 [1,00 - 1,14] ; cancer avancé : HR = 1,32 [1,08 - 1,61]), 30 g pour l'étude de Major en particulier pour les cancers agressifs. Seule l'étude de Sinha a étudié la relation avec une consommation de 50 g/j de viande transformée comparée à une consommation de 5 g/j (HR = 1,32 [1,08 - 1,61]).

Sinha (Sinha *et al.* 2009) a aussi analysé l'effet de possibles mutagènes (fer hémique, nitrates/nitrites, benzo-(a)pyrène). Le fer hémique est associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate (HR = 1,09 [1,02-1,17]). Une augmentation du risque de cancers avancés de la prostate est également observée avec les nitrites (HR = 1,24 [1,02-1,51]) et les nitrates (HR = 1,31 [1,07-1,61]). Une augmentation du risque est suggérée en lien avec le benzo[a]pyrène mais celle-ci n'est pas significative. Au contraire, l'étude de Jakszyn (Jakszyn *et al.* 2012) sur le fer hémique et les composés nitrosés ne montre pas de relation entre ces composés et le cancer de la prostate.

Conclusion

La majorité des études sélectionnées, soit cinq études cas-témoins et deux des quatre études prospectives, montrent une association significative entre le cancer de la prostate et la consommation de viande hors volaille. Il existe donc une différence d'appréciation entre les études cas-témoins et les études prospectives. L'importance du biais de mémoire diminue la robustesse des résultats obtenus dans les études cas-témoins. Les deux études prospectives étudiant la relation avec la viande hors volaille très cuite montrent aussi un risque augmenté. L'ensemble des données suggère donc que la consommation de viande hors volaille est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate. La friture et la cuisson à forte température pourraient être aussi responsables d'une augmentation de risque, tandis que les deux études sur le fer hémique et les composés nitrosés ont donné des résultats divergents. Ainsi, si l'on accepte les données établies par les études cas-témoins, on dira que la suggestion du risque est limitée, tandis que la prise en compte des seules études prospectives conduit à juger les données insuffisantes pour conclure.

5.3.3.1.2 Poisson

Etudes cas-témoins

Le poisson très cuit est également retrouvé comme facteur de risque dans deux études cas-témoins prenant en compte le polymorphisme génétique d'enzymes pertinentes (Joshi, John, *et al.* 2012 ; Catsburg *et al.* 2012 [même équipe, même population d'étude]) pour un apport de 12,4 g/j à 167 g/j comparé à une consommation nulle.

Etudes prospectives

L'étude de Torfadottir (Torfadottir *et al.* 2013) a analysé la relation entre cancer de la prostate et consommation de poisson (en général, et fumé ou salé) et d'huile de poisson sur l'ensemble de la vie. La consommation d'au moins une portion hebdomadaire de poisson salé ou fumé sur l'ensemble de la vie augmente significativement le risque de cancer avancé de la prostate et, au-delà de 65 ans, dès une consommation supérieure à une fois par mois (RR = 1,98 [1,08 - 3,62]). Au contraire, la consommation d'huile de poisson prise plus tard dans la vie diminue le risque à raison d'une portion par jour (portion courante 10 g, RR = 0,43 [0,19 - 0,95]).

L'étude de Brasky (Brasky *et al.* 2013) sur la cohorte SELECT montre une augmentation de risque associé à la concentration plasmatique des AGPI n-3 à longue chaîne DPA et DHA, mais pas EPA. Ces acides gras sont de bons marqueurs de la consommation de poisson, mais il est difficile de prendre en compte cette étude qui souffre de biais méthodologiques importants : parmi les sujets, certains ont été supplémentés en antioxydants (notamment vitamine E), ce qui augmente le risque de cancers, surtout de cancers avancés (Gerber *et al.* 1997 ; Klein *et al.* 2011 ; Meyer *et al.* 2005 ; Saintot *et al.* 1996). En outre, les différences de concentrations plasmatiques des AGPI n-3 sont très faibles, sans pertinence physiologique et reflétant un apport très faible de poisson. Par ailleurs, l'étude de Brasky ne prend pas en compte l'apport alimentaire.

Méta-analyse

La méta-analyse de Szymanski (Szymanski, Wheeler, et Mucci 2010) a porté sur 12 études cas-témoins et 14 études de cohortes explorant la relation entre la consommation de poisson et l'incidence de cancer de la prostate et la mortalité. Seule l'analyse sur la mortalité spécifiquement attribuable au cancer de la prostate montre une réduction de risque significative (RR = 0,37 [0,18 - 0,74]), mais elle ne porte que sur quatre études. Il existe une forte hétérogénéité montrée par les études de sensibilité.

L'étude citée plus haut (Brasky *et al.* 2013) est complétée par une méta-analyse qui tend à montrer que, pour les cancers avancés, le risque est associé non significativement à la concentration sérique d'EPA, mais significativement à celle de DHA (tous cancers), avec cependant une hétérogénéité significative pour l'analyse de l'ensemble des cancers et des cancers peu avancés. Il n'y a toutefois pas d'indication méthodologique pour cette méta-analyse et les résultats sont donnés dans la discussion. Cette étude ne présente pas de recherche de relation avec l'apport alimentaire.

Etude d'intervention

L'essai d'intervention de Chan (J. M. Chan *et al.* 2011) a étudié l'effet d'un supplément d'huile de poisson et de lycopène pendant trois mois sur l'expression des gènes de la COX-2 et de l'IGF-1. L'étude ne rapporte pas d'effet du supplément, mais les effectifs étaient faibles et peut-être la durée trop courte.

Conclusion

Quelques études suggèrent que la transformation du poisson (cuisson à forte température, salaison, fumaison) augmente le risque mais les données sont insuffisantes pour conclure.

5.3.3.1.3 Œufs

L'étude prospective de Richman (Richman *et al.* 2011) portant sur la mortalité par cancer prostatique a observé un risque fortement augmenté pour une consommation d'œufs de plus de 2,5 par semaine (RR = 1,81, IC95 % = [1,13 - 2,89]).

Conclusion

Aucune conclusion n'est possible sur la base de cette seule étude.

Mécanismes plausibles

Le mécanisme de l'effet délétère des viandes ou du poisson le plus souvent invoqué repose sur :

- la présence d'amines hétérocycliques produites pas une cuisson intense et/ou prolongée de viandes, poissons ou autres aliments frits, ou des procédés de transformation (salage, fumage) ;
- la présence d'autres agents mutagènes ;
- le polymorphisme génétique d'enzymes de détoxication.

L'incohérence des résultats sur le poisson résulte de l'effet délétère de la transformation, de la présence de contaminants (cette dernière explication est également possible pour les œufs), ou de l'effet protecteur des AGPI n-3 à longue chaîne (anti-inflammatoire, pro-apoptotique).

5.3.3.1.4 Conclusion des viandes-poissons-œufs

Les études cas-témoins apparaissent homogènes et indiquent un risque augmenté de cancer de la prostate par la consommation élevée de viande hors volaille mais la cohérence des études prospectives n'est pas totale, ce qui empêche d'aller au-delà d'un niveau de preuve « suggestif ». Un effet de la forte température de cuisson, lié à la production d'amines hétérocycliques et du polymorphisme génétique est probable. La différence observée entre études cas-témoins et de cohortes et le manque de cohérence des études prospectives peuvent être expliqués par le rôle du polymorphisme génétique des individus qui est plus facile à rechercher et à mettre en évidence dans les études cas-témoins. Cette suggestion de risque pourrait ainsi être limitée à des situations individuelles au regard des polymorphismes génétiques sans pouvoir être généralisée à l'ensemble de la population.

Des études rapportent quelques éléments suggérant que la transformation du poisson (cuisson à forte température, salaison, fumaison), et/ou la présence de polymorphisme génétique d'enzymes de détoxication augmentent le risque, ce qui renforce le rôle possible des amines hétérocycliques et des polymorphismes génétiques.

En ce qui concerne les œufs, les données sont insuffisantes pour conclure.

5.3.3.1.5 Produits laitiers

Douze études ont été sélectionnées, toutes d'observation, avec 1 étude cas-témoins et 11 études prospectives. L'étude de Ward (Ward *et al.* 2010), portant initialement sur les produits végétaux, a été ajoutée car elle fournit un élément indirect suggérant un effet des produits laitiers. La méta-analyse d'Aune (Aune *et al.* 2015) à la base du CUP du WCRF est également considérée.

Etude cas-témoins

L'étude cas-témoins (Wright *et al.* 2011) ne montre ni d'association avec les produits laitiers (consommation modérée) ni d'interaction avec le polymorphisme génétique.

Etudes prospectives

Huit études portant sur la consommation de lait et/ou de produits laitiers ont été publiées de 2007 à 2013. La plupart montre une augmentation de risque du cancer de la prostate associée aux produits laitiers totaux (Kurahashi *et al.* 2008 ; Ahn *et al.* 2007 ; Allen *et al.* 2008 ; Torfadottir *et al.* 2012 ; Wright *et al.* 2012 ; Song *et al.* 2013) et, pour certaines, associée à la consommation de lait le plus souvent demi-écrémé (Y. Park *et al.* 2007 ; S.-Y. Park *et al.* 2007). Notons que celle de

Torfadottir (Torfadottir *et al.* 2012) a porté sur la consommation de lait dans l'adolescence mais l'estimation de celle-ci peut être considérée comme fiable : en effet, résider en milieu rural est associé à une forte consommation de produits laitiers et à des habitudes alimentaires stables dans le temps.

Méta-analyse

Une méta-analyse correspondant au CUP de WCRF sur le cancer de la prostate (Aune *et al.* 2014) s'appuie sur 32 études prospectives et dont la méthode emploie les différentes techniques requises (mesure de l'hétérogénéité, études de sensibilité, de sous-groupes, analyse de la linéarité de la dose-réponse par incrément et des biais de publication).

Sur les 15 études portant sur les produits laitiers totaux et le risque de cancer de la prostate tout stade confondu, seules 4 montrent une association. De même, sur les 15 études portant sur le lait, seules 3 montrent une augmentation du risque. L'analyse a porté sur les différents types de produits laitiers et de sources de calcium : produits laitiers totaux (SRR = 1,07 [1,02 - 1,12], $I^2 = 44\%$, par incrément de 400 g/j), lait partiellement écrémé (environ 1 % de matière grasse) (SRR = 1,06 [1,01 - 1,11], $I^2 = 67\%$, par incrément de 200 g/j) et le fromage (SRR = 1,09 [1,02 - 1,18], $I^2 = 0\%$, pour 50 g/j). L'étude ne rapporte aucune association pour les stades de cancers les plus avancés. Sont également rapportées une association à la limite de la significativité avec tous les laits (SRR = 1,03 [1,00 - 1,06], $I^2 = 9\%$, par incrément de 200 g/j) et une association non significative avec les yaourts, avec une hétérogénéité de 82 %. Pour le lait entier, une association inverse à la limite de la significativité est rapportée (SRR = 0,98 [0,95 - 1,01], $I^2 = 0\%$, par incrément de 200 g/j). Il n'existe pas d'indication pour une association non linéaire sauf pour le lait et le lait demi-écrémé pour lesquels on observe une augmentation rapide du risque puis un plateau. Le calcium dans son ensemble ou issu de l'apport alimentaire total, ou des produits laitiers, est significativement associé au risque. En revanche, le calcium issu d'aliments non laitiers et le calcium issu des compléments alimentaires ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Ceci suggère que l'augmentation du risque observée avec les produits laitiers est due à un autre composant que le calcium.

Mécanisme

Les produits laitiers pourraient favoriser le cancer de la prostate par l'intermédiaire du facteur de croissance IGF-1 qui est significativement associé à l'augmentation du risque de ce cancer. En effet, du fait de leur contribution aux apports énergétiques et protéiques, le lait et les produits laitiers pourraient participer à la modulation de la synthèse endogène de l'IGF-1 (Anses, 2012). Par ailleurs, le WCRF qualifie de probable l'association entre la taille à l'adolescence et le risque de cancer de la prostate (WCRF 2014).

Conclusion

Il existe des données suggérant fortement que les produits laitiers totaux sont associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate tous stades confondus, bien que les données soient insuffisantes pour conclure à une relation de cause à effet. Cependant cette conclusion doit être pondérée par la nécessité de rechercher l'association par stade d'avancement du cancer tel que réalisé dans le CUP de 2014. Lorsque l'on considère les stades de cancers séparément (non avancé, avancé, fatal), aucune association n'est significative.

5.3.3.2 Produits végétaux

Les aliments riches en lycopène et en sélénium sont répertoriés dans le WCRF de 2007 comme réduisant probablement le risque de cancer de la prostate, tandis qu'un ensemble d'études suggérait également une réduction de risque pour les légumineuses et notamment le soja avec un niveau de preuve limité.

Etudes cas-témoins

Une seule étude cas-témoins (Hardin, Cheng, et Witte 2011) montre une réduction du risque associée à la consommation de 5 à 6 portions par semaine de légumes à feuilles et de

crucifères (OR = 0,66 [0,46 - 0,96]). En revanche, il n'existe pas d'association avec la consommation de légumes totaux ni avec celle des légumes riches en caroténoïdes. Pour les céréales complètes, une augmentation du risque est observée (OR = 1,47 [1,01 - 2,14]). L'apport d'aliments à indice glycémique élevé (≥ 55) augmenterait le risque de développer un cancer de la prostate agressive (OR = 1,64 [1,05 - 2,57] pour 38,1 contre 12,8 portions par semaine).

Etudes prospectives

Parmi les 4 études prospectives, deux ont porté sur les légumes : celle conduite aux Etats-Unis (Kirsh *et al.* 2007) a montré une diminution de risque de 40 à 50 % associée à la consommation de tous les légumes (RR = 0,41 [0,22 - 0,74] pour une consommation de 8,6 portions par jour contre 2,6) et surtout à celle des crucifères (1 portion par jour contre 0,1, RR = 0,60 [0,36 - 0,98]).

L'autre étude conduite au Japon (Takachi *et al.* 2010) s'est concentrée sur les légumes riches en caroténoïdes. Seules les courges et carottes ont montré une réduction de risque de 12 % pour une augmentation de 25 g/j (RR = 0,88 [0,78 - 0,99]), mais il y a assez peu de cas par sous-groupe.

L'étude de Ward *et al.* (2010) a étudié l'effet des produits végétaux riches en certains phyto-œstrogènes et a montré une augmentation de risque associée aux entérolignanes qui disparaît après ajustement sur le lait.

L'étude prospective (Egeberg *et al.* 2011) s'est concentrée sur l'effet des céréales complètes par l'étude de différents pains complets. Aucune modification du risque n'est observée, mais il n'y avait que peu d'écart dans les consommations et pas d'ajustement sur le dépistage.

Etudes d'intervention

On retrouve l'étude de Chan (J. M. Chan *et al.* 2011) qui étudiait l'effet d'un supplément en huile de poisson et en lycopène pendant trois mois. L'étude ne rapporte pas d'effet du lycopène sur l'expression des gènes de la COX-2 et de l'IGF-1.

Une autre étude (de Vere White *et al.* 2010) a utilisé des extraits de soja riches en isoflavones pendant douze mois chez des sujets avec un cancer de la prostate localisé, sans montrer d'effet sur le taux des PSA.

Mécanismes plausibles

Les légumes associés à une réduction de risque génèrent ou contiennent des molécules susceptibles d'être impliquées dans le métabolisme des œstrogènes. Il s'agit notamment des lignanes pour les légumes jaune-orange et, dans une moindre mesure, de l'indole-3-carbinol pour les crucifères.

Conclusion

Il existe deux études prospectives, conduites dans des pays différents, montrant une réduction de risque de cancer de la prostate mais avec des légumes différents de ceux pour lesquels le WCRF a émis des conclusions. L'étude cas-témoins conforte ces résultats en montrant une association avec ces deux types de légumes. Les données suggèrent donc une réduction de risque par la consommation de légumes de type crucifères et courges/carottes, aliments riches en métabolites susceptibles d'interférer avec le métabolisme hormonal. Néanmoins les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

5.3.3.3 Boissons non alcoolisées

Les boissons non alcoolisées n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par le WCRF de 2007.

5.3.3.3.1 *Thé*

Etudes d'observation

Deux études prospectives (Shafique *et al.* 2012 ; Geybels *et al.* 2013) ont été retenues.

L'étude de Shafique conduite en Ecosse (petite cohorte : 6 000 sujets avec seulement 318 cas) montre une augmentation de risque de cancer de la prostate associée à la consommation de thé, sans relation avec le grade de Gleason. Aucune autre donnée alimentaire n'est rapportée et prise en compte. La conclusion des auteurs (le thé augmente le risque) n'apparaît pas encore fondée.

L'étude de Geybels, de meilleure qualité (plus de 3 000 cas, ajustements plus complets), suggère que les catéchines et certains flavonoïdes du thé noir réduisent le risque de cancer avancé de 25 à 30 % pour 100 mg de catéchine ou plus de 5 tasses de thé noir quotidiennes (stade III : 0,75 [0,59 - 0,97] ; stade IV : 0,67 [0,54 - 0,91]). Ces résultats restent à confirmer.

Méta-analyses

Deux méta-analyses postérieures à 2007 ont été identifiées. Celle de Zheng (Zheng *et al.* 2011) montre une diminution de risque associée à la consommation de thé vert dans les populations asiatiques. Celle de Lin (Lin *et al.* 2014) ne rapporte aucune association significative.

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure.

5.3.3.3.2 *Café*

Etudes d'observation

Quatre études prospectives (Q. Li *et al.* 2013 ; Shafique *et al.* 2012 ; Wilson *et al.* 2011 ; Discacciati *et al.* 2013) montrent une réduction de risque ; pour des consommations supérieures à 3 tasses dans l'étude de Shafique et de Li mais, dans cette étude, seulement chez les sujets de moins de 60 ans, ou non-fumeurs ; et pour des consommations supérieures à 6 tasses dans l'étude de Wilson. L'étude de Discacciati montre une réduction de 3 % du risque par tasse de café consommée. Dans cette étude l'effet porte seulement sur le cancer localisé, et est plus marqué chez les sujets dont l'IMC est inférieur à 25.

Conclusion

Les études prospectives sont cohérentes, mais pas toujours convaincantes et les auteurs sont réservés pour émettre une recommandation.

5.3.3.4 Boissons alcoolisées

Les boissons alcoolisées n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par le WCRF de 2007.

Aucune étude cas-témoins n'a été identifiée.

Etudes prospectives

Deux études (Sutcliffe *et al.* 2007 sur la cohorte HFPS ; Chao *et al.* 2010 sur la cohorte du plan de prévention Kaiser en Californie) ont cherché à tester l'hypothèse d'une réduction de risque liée à la consommation de vin rouge. Les résultats n'ont pas confirmé cette hypothèse (mais la consommation de vin rouge était faible) et n'ont pas montré non plus de risque associé à la consommation d'autres boissons alcoolisées.

Les résultats de la cohorte EPIC (Rohrmann *et al.* 2009) vont dans le même sens.

Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte d'un essai sur le cancer de la prostate (Zuccolo *et al.* 2013) rapporte que la consommation d'alcool est associée à un taux plus faible de PSA (ratio of geometric means = 0,98, [0,98 – 0,99]) mais qu'elle augmenterait le risque de cancer avancé (RR 1,04; [0,99–1,08]). Cependant cette dernière relation n'est pas significative.

Seule l'étude prospective NIH-AARP (Watters *et al.* 2010) montre une augmentation du risque de cancer à un stade précoce pour une consommation quotidienne d'alcool de 1 à 3 verres (RR = 1,06 [1,01 - 1,11] par rapport à une consommation nulle), une augmentation du risque de 18 % à partir de 3 verres (RR = 1,18 [1,10 - 1,26] par rapport à une consommation nulle) et de 25 % pour plus de 6 verres (RR = 1,25, IC95 % = [1,13 - 1,37] par rapport à une consommation nulle). Au contraire, aucune association n'est rapportée pour les cancers diagnostiqués à un stade avancé et pour les cancers agressifs.

Mécanismes plausibles

Il peut s'agir de l'effet mutagène des métabolites de l'alcool (acétaldéhyde), mais peu de données expérimentales viennent étayer cette hypothèse. Une étude a notamment montré une diminution de la SHBG (sex hormone-binding globulin) et donc une augmentation de la testostérone circulante avec la consommation d'alcool.

Conclusion

Les données sont limitées et ne permettent pas de conclure

5.3.3.5 Typologies alimentaires

Le WCRF n'a pas retenu les typologies alimentaires dans son rapport de 2007. Sont donc incluses les premières études antérieures à 2007.

Etudes cas-témoins

Les trois études retenues sont toutes des analyses *a posteriori*.

Deux des études (Ambrosini *et al.* 2008 ; De Stefani *et al.* 2010) identifient un régime alimentaire occidental où l'on retrouve une abondance de produits animaux (viande hors volaille et transformée, œufs, produits laitiers) opposé à un régime alimentaire qualifié de « sain » ou « prudent » riche en produits végétaux (céréales complètes). Ces typologies se caractérisent également par des indications sur la cuisson : poisson et œufs frits dans le régime de type occidental, alors que dans régime alimentaire « prudent », il s'agit de poisson cuit à la vapeur. Les boissons alcoolisées sont, soit présentes dans le régime de type occidental, soit constituent une typologie séparée. Dans ces deux études, le régime de type occidental est associé à une augmentation de risque significative du cancer de la prostate (pour tout cancer : RR = 1,82 [1,15 - 2,82], p= 0,02 ; pour les cancers agressifs : RR = 2,11 [1,25 - 3,60], p < 0,01).

La troisième étude (Jackson *et al.* 2013), conduite en Jamaïque, distingue quatre types de régimes alimentaires (« sain », « fast-food », « viande » et « glucides »). Seul le régime « glucides » (caractérisé par des apports élevés en céréales raffinées, boissons et aliments sucrés) augmente significativement le risque de cancer de la prostate, notamment des cancers de grade faible (RR = 2,02 [1,05 - 3,87], p = 0,029).

Etudes prospectives

Trois d'entre elles s'appuient sur une méthodologie *a posteriori* (Tseng *et al.* 2004, NHANES ; Wu *et al.* 2006, HPFS ; Muller *et al.* 2009, Australie). Dans les deux études conduites aux Etats-Unis, on retrouve les mêmes types de régime « prudent/fruits-légumes » et « occidental/viande-produits laitiers ». L'étude NHANES distingue un autre type de régime appelé « type sud » et caractérisé

par des apports élevés de légumineuses, de tubercules dont la patate douce et de gombo. Ce dernier régime suggère une réduction de risque alors que, dans l'autre étude (HPFS), les types de régime alimentaire ne sont pas associés au risque de cancer de la prostate. L'étude HPFS rapporte toutefois une augmentation de risque indépendante des autres aliments du régime, pour les cancers de stades avancés se déclarant à plus de 65 ans, avec les groupes d'aliments isolés « viande transformée » $RR = 1,55 [1,08 - 2,22]$, $p = 0,004$ et à la limite de la significativité pour la viande hors volaille ($RR = 1,68 [0,99 - 2,87]$, $p = 0,003$).

L'étude australienne distingue aussi un régime de type méditerranéen (qui suggère l'alimentation de l'Italie), à côté des régimes alimentaires de type « viande », « légumes » et « fruits ». L'étude ne met en évidence aucune association, cependant les types de régime identifiés ne sont pas très convaincants car les coefficients de saturation (*loading factors*) sont faibles.

La dernière étude prospective (Bosire *et al.* 2013) porte sur la cohorte NIH-AARP et utilise trois scores *a priori*. L'un strictement basé sur les recommandations nutritionnelles de 2005 aux Etats-Unis (HEI), un alternatif (aHEI) de celui-ci qui intègre les données plus récentes sur le lien entre l'alimentation et des maladies chroniques dégénératives (voir partie 1.4.5), enfin une adaptation du Med-Score d'A. Trichopoulou, avec élimination du lait dans le score. Il existe une association inverse entre l'HEI et l'aHEI mise en évidence seulement dans le groupe des cas ayant subi un dépistage par la mesure du PSA, ce qui jette un doute sur la validité du résultat. De ce fait, les auteurs concluent à l'absence de relation entre le cancer de la prostate et les profils alimentaires étudiés. Par contre une association inverse est observée avec la consommation de poisson (> 200 comparée à < 200 g) et d'AGPI n-3.

Conclusion

Trois des six études *a posteriori*, deux cas-témoins (Ambrosini *et al.* 2008 ; de Stefani *et al.* 2010) et une prospective (Wu *et al.* 2006) apportent des résultats assez cohérents : les deux études cas-témoins identifient un régime de type occidental riche en produits animaux (viande hors volaille et transformée, produits laitiers) comme facteur de risque, contrairement au « prudent » qui ne modifie pas le risque. L'étude HPFS (Wu *et al.* 2006) identifie les mêmes types d'alimentation mais ne met pas en évidence de modification du risque de cancer de la prostate ; c'est seulement les constituants de l'alimentation de type occidental, (viande hors volaille et viande transformée), qui augmentent le risque chez les sujets de plus de 65 ans présentant un cancer avancé. Les études cas-témoins (Jackson *et al.* 2013) et prospective (Tseng *et al.* 2006) restantes mettent l'accent sur des populations particulières (d'où l'intérêt des types alimentaires définis *a posteriori*) avec des modifications du risque. Deux études prospectives ne montrent aucune relation avec les régimes alimentaires mais leurs techniques sont discutables. Les données sur les typologies alimentaires suggèrent donc une augmentation de risque associée au régime occidental riche en produits animaux même si, pour le régime « prudent », les résultats sont insuffisants.

5.3.4 Conclusion sur le cancer de la prostate

La présente revue, comme celle du WCRF, souligne la difficulté d'isoler des aliments ou groupes d'aliments susceptibles de modifier le risque de cancer de la prostate.

En ce qui concerne la viande hors volaille, les études cas-témoins suggèrent une augmentation du risque qui n'est pas systématiquement retrouvée dans les études prospectives. Ces différences pourraient être liées à la difficulté de prendre en compte les polymorphismes génétiques dans les études prospectives. En outre, la friture et la cuisson à forte température pourraient être responsables d'une augmentation de risque.

De même, quelques études suggèrent que la transformation du poisson (cuisson à forte température, salaison, fumaison) augmente le risque.

Enfin, quelques éléments suggèrent fortement que les produits laitiers totaux augmentent le risque de cancer de la prostate. Toutefois, lorsqu'on considère séparément les stades de cancer, ces associations deviennent non significatives. De même, lorsque l'on considère les produits laitiers individuellement, seul le fromage et, dans une moindre mesure, le lait partiellement écrémé sont associés au risque.

Tableau 9. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de cancer de la prostate

Degré de certitude	de Groupe d'aliments ou boissons	Nature de l'association avec le cancer de la prostate
Données suggestives mais limitées ¹⁵	Tout produit laitier (lait demi-écrémé et fromage)	Augmentation du risque pour tout stade de cancer confondu
	Viande hors volaille, viande très cuite ou frite	Augmentation du risque
	Poisson cuit à forte température, salé ou fumé	Augmentation du risque de cancer avancé
	Régime de type occidental	Augmentation du risque
	Légumes (à feuilles, riches en caroténoïdes, crucifères, etc.)	Réduction du risque sans cohérence dans les études
Insuffisant	Œufs	Pas de relation définie
	Café et thé	Pas de relation définie
	Alimentation de type « prudent »	Pas de relation définie
	Boissons alcoolisées (vin, bière)	Pas de relation définie

¹⁵ Les données suggèrent une relation mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

6 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque d'ostéoporose/fracture

6.1 Introduction

6.1.1 Définition de la santé osseuse

La santé osseuse est accessible *in vivo* par la mesure de biomarqueurs de son métabolisme, mais ces paramètres sont d'interprétation délicate. La maladie la plus fréquente est l'ostéoporose qui se caractérise par une diminution de la quantité et de la qualité de l'os. Le signe le plus souvent révélateur de cette maladie est la fracture.

Dans le cadre du présent rapport, les études ont été retenues en considérant la fracture, notamment celle de la hanche, comme critère de sélection.

6.1.2 Epidémiologie

La fracture de la hanche concerne environ 70 000 personnes en France chaque année, en majorité des personnes âgées souffrant d'ostéoporose. Environ 90 % des fractures de la hanche se produisent chez les personnes de plus de 60 ans. L'incidence des fractures de la hanche augmente avec l'âge, doublant à chaque décennie après 50 ans. Si chacun peut être concerné par une chute, les femmes sont plus souvent concernées par la fracture de la hanche (environ 50 000 par an), du fait de l'ostéoporose constatée et consécutive à la ménopause qui va fragiliser tous les os, et notamment le col du fémur, sous l'effet de la carence en œstrogènes. Cependant, l'adolescence semble être une période importante car c'est le moment où s'effectue le pic maximal de minéralisation osseuse : une alimentation inadéquate pendant cette période expose également à l'ostéoporose.

Les conséquences de la fracture de la hanche peuvent être graves. En effet, après une fracture de la hanche, les taux de mortalité à l'hôpital pour des patients hospitalisés sont d'environ 5 % pour les femmes et 10-14 % pour les hommes. Environ 20 % des personnes qui ont une fracture de la hanche meurent dans l'année de leur blessure. Il est estimé que seulement une personne sur quatre a une récupération totale d'une fracture de la hanche.

6.1.3 Facteurs de risques

Outre l'ostéoporose, les principaux facteurs de risque de fracture de la hanche sont les suivants : une grande taille à l'âge adulte, une puberté tardive, la maigreur, le tabagisme, les troubles de la vision, la perte d'autonomie et les chutes fréquentes (équilibre), la baisse de la force et de la masse musculaires, le manque d'activité physique, l'usage prolongé de corticoïdes, l'abus d'alcool et de caféine, une insuffisance en vitamine D, l'usage de psychotropes, la démence, la maladie de Parkinson, la vie en institution et aussi des facteurs génétiques.

Les facteurs de risque de l'ostéoporose (densité minérale osseuse basse) sont soit réversibles (hypogonadisme, faible exercice et immobilisation, rapport calcium/vitamine D insuffisant, consommation excessive de tabac et/ou d'alcool, la corticothérapie et les pathologies ostéopéniantes) ou irréversibles (la ménopause précoce, l'âge, l'origine ethnique et une puberté tardive) (GRIO, groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses). L'alimentation jouerait également un rôle important dans la survenue de l'ostéoporose à l'origine des fractures.

6.2 Éléments de méthode

Il a été décidé de ne pas retenir les études d'intervention basées sur des produits laitiers enrichis, ainsi que les études sur les femmes enceintes, et les études dont le critère de jugement était la densité minérale osseuse ou des marqueurs du métabolisme osseux (voir parties 0 et 6.1).

Sur les 978 références bibliographiques sélectionnées en première intention entre 2009 et 2013, 10 études ont été retenues sur la base du risque de fracture tous sites confondus : 1 méta-analyse et 9 études de cohorte.

Les résultats de l'analyse de ces 10 études sont présentés par groupes d'aliments.

Les articles ont été exclus sur la base des critères définis dans le chapitre relatif aux méthodes (voir partie 0).

6.3 Analyse des relations entre le risque d'ostéoporose/fracture et les consommations alimentaires

6.3.1 Produits animaux

6.3.1.1 Viande hors volaille, viande transformée et volaille

Rapport australien

La viande n'a pas fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Études prospectives

Pour la période 2009-2013, seule l'étude prospective de Benetou (Benetou *et al.* 2013), menée sur la cohorte EPIC a étudié la relation entre la consommation de viande (nature non précisée) et la survenue de fractures. Cette étude a observé que chaque augmentation de consommation de 60 g/j de viande était associée à une augmentation significative de l'incidence de la fracture de la hanche (HR = 1,18 [1,06 - 1,31]) (Benetou *et al.* 2013). Cette étude n'a cependant pas pu différencier les types de fractures notamment celles liées à des accidents ; par ailleurs, le mode d'enregistrement des fractures était variable entre les pays.

Mécanisme plausible

Les auteurs suggèrent qu'une consommation excessive de viandes pourrait détériorer le statut minéral osseux (acidose métabolique en présence de hautes teneurs en protéines).

Conclusion

Les études sont donc insuffisantes pour conclure.

6.3.1.2 Poisson

Rapport australien

Le poisson n'a pas fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Études prospectives

Pour ce groupe alimentaire, deux études prospectives ont été retenues dans la période 2009-2013 (Farina *et al.* 2011 ; Virtanen *et al.* 2010).

Dans l'étude de Farina, menée sur une sous-population des participants à l'étude de Framingham âgés de 75 ans en moyenne en 1988 et suivis seize à dix-sept ans en moyenne, une

consommation élevée (plus de trois portions par semaine, une portion = 85-142 g) de poisson (globalement ou selon le type de poisson) relativement à une consommation basse (moins d'une portion par semaine) n'était pas associée au risque de fracture de la hanche (Farina *et al.* 2011).

Dans l'étude de Virtanen, conduite sur 5 000 Américains de la *Cardiovascular Health Study* suivis onze ans en moyenne, aucune association significative n'a également été observée entre le risque de fracture de la hanche et consommation de poisson (Virtanen *et al.* 2010).

Conclusion

Les études sont insuffisantes pour conclure.

6.3.1.3 Produits laitiers

Rapport australien

Les produits laitiers ont fait l'objet d'une analyse dans le rapport australien, qui conclut à une association positive entre la consommation de produits laitiers (notamment le lait) et la densité minérale osseuse (avec un niveau de preuve de grade C) observée principalement dans les populations jeunes (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011). Cependant, la consommation de moins d'une portion quotidienne de lait (240 mL) durant la vie adulte n'est pas associée au risque d'ostéoporose ou de fracture de la hanche (grade C) (conclusion basée sur une méta-analyse et une étude de cohorte) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Études prospectives

Entre 2009 et 2013, deux études de cohorte ont examiné la relation entre la consommation de produits laitiers et la survenue de fracture (Benetou *et al.* 2013 ; Sahni *et al.* 2013).

Dans l'étude longitudinale de Sahni, menée sur 3 200 descendants de participants à l'étude de Framingham suivis douze ans en moyenne, aucune relation significative entre la consommation de lait d'une part, et celle de yaourts d'autre part, et le risque de fracture n'a été observée. Seule la combinaison des deux dans une catégorie produits laitiers « fluides » tendait à montrer une relation à la limite de la significativité dans le sens d'une réduction du risque (p pour 3^{ème} tertile vs 1^{er} RR= 0,40, [0,17 – 0,99], P = 0,05) (Sahni *et al.* 2013).

L'étude menée sur la cohorte EPIC (Benetou *et al.*, 2013) ne montre pas de lien entre la consommation de produits laitiers, ou celle de lait et de fromages considérée indépendamment, et la survenue de fractures. Cette étude n'a cependant pas pu différencier les types de fractures notamment celles liées à des accidents et l'enregistrement des fractures était variable entre les pays.¹⁶

¹⁶ Depuis cette analyse bibliographique, une étude (Michaelsson *et al.*, 2014) a fait polémique en rapportant une augmentation du risque de fracture associée à la consommation de lait, chez les femmes uniquement. Le CES « nutrition humaine » a mis à jour cette analyse bibliographique en juin 2016 afin de mettre en regard l'ensemble des données disponibles. Depuis fin 2013, 4 études prospectives (y compris celle de Michaelsson *et al.*) et 1 étude cas-témoins ont été publiées sur le sujet, pour la population adulte. Dans leur ensemble, ces quelques études n'ont pas été conçues pour répondre spécifiquement à la question de l'effet de la consommation des produits laitiers sur le risque de fracture osseuse. Elles manquent de puissance statistique et rapportent des résultats hétérogènes. Aucune étude n'appuie l'augmentation du risque rapportée dans l'étude de Michaelsson. Au final, les données sont insuffisantes pour conclure à un lien entre la consommation de produits laitiers (ensemble ou par type) et le risque de fracture osseuse.

Méta-analyse

La méta-analyse de Bischoff-Ferrari (Bischoff-Ferrari *et al.* 2011) a été réalisée à partir des données de six études prospectives (cohortes caucasienne, nord-américaine, scandinaves et japonaise) et une étude incluant elle-même six autres études prospectives (cohortes européennes, canadienne et australienne), représentant au total 195 000 femmes et 75 000 hommes (Bischoff-Ferrari *et al.* 2011). Dans cette étude, il n'y a pas d'hétérogénéité significative rapportée ($p = 0,37$). Cette méta-analyse n'a mis en évidence aucune association significative entre la consommation de lait et le risque de fracture de la hanche chez la femme (RR = 0,99 [0,96 - 1,02] pour un verre de lait supplémentaire) ; chez l'homme, une tendance non significative à une réduction du risque est observée (RR = 0,91 [0,81 - 1,01] pour un verre de lait supplémentaire) (Bischoff-Ferrari *et al.* 2011).

Conclusion

L'ensemble de ces travaux ne met pas en évidence de lien entre la consommation de produits laitiers et le risque de fractures. Néanmoins, les données restent insuffisantes pour conclure à une absence de lien.

6.3.2 Produits végétaux

Rapport australien

Les fruits et légumes, les produits céréaliers, les produits à base de soja n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le rapport australien en raison d'un nombre d'études trop faible (moins de cinq études de qualité disponibles) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Pour la période 2009-2013, l'association entre la consommation de produits végétaux et le risque de fracture a été étudiée dans trois publications.

6.3.2.1 Céréales complètes

Dans l'étude de Jacobs (Jacobs *et al.* 2010), incluant 28 700 femmes suivies dix-huit ans en moyenne et ayant participé à la IWHS, on observe une baisse du risque de fractures (HR = 0,66 [0,53 - 0,82] entre celles qui consommaient plus de 18 portions hebdomadaires de céréales complètes par rapport à celles en consommant moins de 3,5) mais uniquement pour les fractures identifiées dans la base Medicare. Pour les fractures identifiées à la fois dans la base Medicare et rapportées par les sujets, la différence existait également mais de manière moins importante (HR = 0,81 [0,68 - 0,96]. En revanche, pour les fractures uniquement rapportées par les sujets, même celles confirmées par les bases de Medicare, aucun lien n'était observé. Cette observation est interprétée comme le fait que la consommation de céréales complètes serait un marqueur de l'état de santé général des sujets sans être directement lié aux fractures. Cette étude incite donc à tenir compte de la manière dont les fractures sont recueillies dans les études.

Conclusion

Aucune conclusion n'est possible sur la base de cette seule étude.

6.3.2.2 Fruits et légumes

Dans l'étude de Benetou (Benetou *et al.* 2013) sur la cohorte EPIC, des augmentations de 125 g/j de légumes et de 170 g/j de fruits sont associées à une diminution de l'incidence de la fracture de

la hanche (HR = 0,86 [0,79 - 0,94], HR = 0,89 [0,82 - 0,97], respectivement). Cette étude n'a cependant pas différencié les types de fracture notamment celles liées à des accidents.

Conclusion

Aucune conclusion n'est possible sur la base de cette seule étude.

6.3.3 Boissons non alcoolisées : café, thé

Rapport australien

Le café et le thé n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le rapport australien, en raison d'un trop faible nombre d'études (moins de cinq études de qualité disponibles) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Ce rapport conclut à une association entre la consommation de boissons sucrées et le risque accru de fragilité osseuse avec un niveau de preuve de grade C (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Étude prospective

Pour la période 2009-2013, concernant le café, une seule étude prospective a été retenue (Hallstrom *et al.* 2013). Menée sur une cohorte de 61 000 femmes suédoises recrutées pour étudier un programme de dépistage du cancer du sein suivies pendant 21 ans en moyenne, aucune relation significative n'a été mise en évidence entre la consommation de café et l'incidence de fractures (tous sites) et celle de fractures de la hanche même si la tendance était plutôt dans le sens d'une réduction du risque (HR = 0,88 [0,78 - 1,00] pour les fractures de la hanche entre les consommatrices d'au moins 4 tasses quotidiennes par rapport à celles en consommant moins d'une par jour).

Conclusion

Une seule étude ne permet pas de conclure quant à l'existence d'un lien entre les fractures et la consommation de café.

6.3.4 Boissons alcoolisées

Le rapport australien n'a pas traité de l'effet de l'alcool ou des boissons alcoolisées sur le risque de fracture.

Pour la consommation de boissons alcoolisées, trois études prospectives ont été retenues (Kubo *et al.* 2013 ; Benetou *et al.* 2013 ; Yin *et al.* 2011).

6.3.4.1 Alcool

Dans l'étude de Benetou (Benetou *et al.* 2013), réalisée sur la cohorte EPIC (188 795 personnes suivies pendant neuf ans), la consommation d'alcool était associée à l'incidence des fractures (802 cas) mais de manière significative uniquement chez les femmes : chaque consommation supplémentaire de 10 g/j d'alcool est associée à une augmentation du risque de 13 % (IC95 % = [1,06 - 1,21]). Cette étude n'a cependant pas différencié les types de fractures notamment celles liées à des accidents.

Dans l'étude de Yin, menée chez 860 personnes âgées (de plus de 51 ans) de Tasmanie et suivies seulement 2,6 ans, la consommation d'alcool n'a pas été trouvée associée au risque de fracture tout site confondu (Yin *et al.* 2011). Cette étude n'a présenté que très peu de cas de fractures (52 cas).

6.3.4.2 Vin

Dans une cohorte de 115 000 femmes ménopausées américaines suivies neuf ans en moyenne, la consommation de vin (≥ 1 fois/semaine comparée à une absence de consommation) a été associée à une incidence de fracture de la hanche moindre (OR = 0,75 [0,64 - 0,87], $p = 0,0002$) (Kubo *et al.* 2013). Néanmoins, cette étude présente des limites : notamment, elle ne prend pas en compte la durée de suivi ; par ailleurs, la comparaison avec des sujets non-consommateurs donc abstinents est discutable.

Mécanisme

La consommation d'alcool, favorisant la synthèse des œstrogènes, l'hypothèse a été émise que cette consommation pourrait réduire le risque de fracture.

Conclusion

Au final, ces données limitées ne permettent pas de conclure sur les liens entre boissons alcoolisées et le risque de fractures.

6.3.5 Typologies alimentaires

Dans l'étude de Benetou (Benetou *et al.* 2013), menée sur la cohorte EPIC, l'augmentation de l'adhésion à l'alimentation méditerranéenne définie par le MD score (Trichopoulou *et al.* 2005) est associée à une diminution modeste mais significative de 7 % de l'incidence de la fracture de la hanche (HR par augmentation d'une unité d'adhésion = 0,93 [0,89 - 0,98]).

Aucune conclusion n'est possible sur la base de cette seule étude.

6.4 Conclusion sur la santé osseuse

Concernant les produits laitiers, les quelques études publiées depuis 2009 (deux cohortes et une méta-analyse) sont en accord avec les conclusions du rapport australien, à savoir l'absence de relation entre la consommation de produits laitiers et le risque de fractures. Néanmoins, les données restent insuffisantes pour conclure à une absence de lien. Cette conclusion ne remet pas en cause l'intérêt des produits laitiers pour la croissance osseuse et l'acquisition du pic de masse osseuse pour l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Pour les autres groupes d'aliments, les études de qualité sont en nombre insuffisant pour conclure.

Tableau 10. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de fracture osseuse

Degré de certitude	Groupe d'aliments ou boissons	Nature de l'association avec le risque de fracture
Probable	-	
Possible	-	
Données suggestives mais limitées¹⁷	-	
Insuffisant	Produits laitiers	Pas de relation définie
	Viande hors volaille et viande transformée	Pas de relation définie
	Produits céréaliers	Pas de relation définie
	Fruits et légumes	Pas de relation définie
	Alcool	Pas de relation définie
	Vin	Pas de relation définie
	Café	Pas de relation définie
	Alimentation méditerranéenne	Pas de relation définie

¹⁷ Les données suggèrent une association mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

7 Consommations d'aliments, typologies alimentaires et risque de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer

La santé mentale inclut les principales pathologies que sont la dépression et les maladies neuro-dégénératives (déclin cognitif, démences, maladies d'Alzheimer et de Parkinson). Les facteurs alimentaires ne jouant pas un rôle prédominant dans la prévalence de la maladie de Parkinson, cette maladie n'a pas été retenue. Par ailleurs, l'importance des facteurs alimentaires dans la dépression n'est pas encore suffisamment établie pour pouvoir aujourd'hui retenir cette pathologie.

7.1 Introduction

7.1.1 Définition du déclin cognitif et de la démence

Il est difficile de décrire précisément le déclin cognitif qui touche à la qualité de la fonction du cerveau. Néanmoins, il peut être caractérisé par la détérioration des fonctions cognitives que sont l'ensemble des processus psychiques liés à l'esprit, à savoir la mémoire, le langage, le raisonnement, la coordination des mouvements (praxies) et les reconnaissances (gnosies). Le déclin cognitif peut être lié au simple vieillissement cérébral et est alors considéré comme physiologique, ou peut être le signe annonciateur d'une pathologie neuro-dégénérative, comme la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (qui se dévoileront après de nombreuses années d'évolution insidieuse).

La démence (hors maladie psychiatrique sous-jacente) se distingue du déclin cognitif par la présence d'une atteinte des fonctions cognitives perturbant la vie quotidienne et créant une dépendance depuis plus de six mois. Si la maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence, elle n'est pas la seule.

Pour mesurer le déclin cognitif, de nombreux tests sont disponibles et diffèrent souvent d'une étude à l'autre : le T-score (ou composite global score) et le Mini-Mental State Examination (test MMSE) qui sont des évaluations globales du déclin cognitif, et les tests de mémoire, de fluidité verbale, de flexibilité mentale, de calculs, de langage, d'attention, etc.

7.1.2 Epidémiologie

Le déclin cognitif s'aggrave avec l'âge et semble plus fréquent chez la femme. Compte tenu du vieillissement de la population, le nombre de sujets âgés susceptibles de souffrir d'atteinte cognitive et de démence est appelé à augmenter dans un avenir proche. En 2005, on comptait 220 000 nouveaux cas de démence par an. En 2008, l'incidence de la démence en France était de 1,49/100 personnes/an.

En 2003, les résultats de l'étude Paquid montraient que la prévalence des démences chez les sujets de plus de 75 ans était plus élevée que lors du début de l'étude il y a dix ans : la prévalence globale était ainsi passée de 7,7 % à 17,8 % (Expertise INRA, Paquid). En 2012, plusieurs études indiquent que 10 à 15 % des personnes atteintes de déclin cognitif léger « progressent » dans une année vers une démence de type Alzheimer. Les patients souffrant de déclin cognitif léger représentent donc une catégorie de patients à risque de démence.

7.1.3 Facteurs de risques

Le statut nutritionnel est impliqué comme un facteur potentiel du déclin cognitif chez la personne âgée. L'identification des comportements alimentaires et des facteurs nutritionnels dans le

déterminisme des problèmes de santé liés au vieillissement est d'autant plus importante qu'il s'agit de facteurs modifiables, sur lesquels il est possible d'intervenir en termes de prévention (recommandations, dépistage, prise en charge, etc.).

Outre l'alimentation, les autres facteurs de risque du déclin cognitif peuvent être multiples. Notamment, les données montrent que l'entraînement cognitif retarde fortement le déclin. Les données concernant les autres facteurs sont moins nombreuses : certains facteurs environnementaux sont susceptibles d'augmenter le risque tels que le tabagisme et un faible niveau d'éducation, tandis que l'activité physique et certaines activités de loisir diminueraient le risque de déclin cognitif. Parmi les facteurs individuels, on compte le génotype $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E (Barberger-Gateau *et al.* 2007). Les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E pourraient être moins sensibles aux effets de l'alimentation, les réductions de risque observées chez ces personnes étant souvent moindres dans les études épidémiologiques (Barberger-Gateau *et al.* 2007 ; Huang *et al.* 2005).

7.2 Éléments de méthode

Dans le cadre de ce rapport ont été considérés à la fois le déclin cognitif, la démence et la maladie d'Alzheimer.

Sur le plan méthodologique, les limites inhérentes aux études portant sur les déterminants du vieillissement cognitif sont, entre autres, le nombre de sujets trop peu élevé et le manque de recul, puisque la plupart de ces études portent sur des sujets de plus de 65 ans alors que les habitudes de vie à l'âge adulte n'ont pas été recueillies. En outre, les études portant sur le déclin cognitif nécessitent un suivi long et régulier. Par ailleurs, l'hétérogénéité des tests cognitifs utilisés dans les études sélectionnées constitue un réel facteur limitant pour l'obtention de résultats comparables d'une étude à l'autre. Enfin, en fonction des pays, les terminologies employées recouvrent des notions qui ne sont pas strictement superposables, ce qui complique l'interprétation des résultats. Ainsi, dans les études anglo-saxonnes, le terme « *dementia* » ne se rapporte pas uniquement à la démence mais à l'ensemble des pathologies qui découlent du déclin cognitif.

Sur les 949 références bibliographiques identifiées, 12 études ont été retenues : une méta-analyse, deux études d'intervention (études randomisées contrôlées) et neuf études longitudinales de cohorte. Les articles ont été exclus sur la base des critères définis dans le chapitre relatif aux méthodes (1.4.2.1).

7.3 Analyse des relations entre le risque de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer et les consommations alimentaires

7.3.1 Produits animaux

7.3.1.1 Viande hors volaille et transformée

Rapport australien

L'association entre la consommation de viande et le déclin cognitif ou la démence n'a pas fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le rapport australien du fait d'un trop faible nombre d'études (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Deux études prospectives ont été identifiées sur l'association entre la consommation de viande et le déclin cognitif (Cherbuin et Anstey 2012 ; Samieri *et al.*, 2013).

Dans l'étude de Cherbuin, le nombre de cas est faible ($n = 66$) et la nature de la viande n'est pas précisée (Cherbuin et Anstey 2012).

Dans l'étude de Samieri, il s'agit de viande hors volaille et de viande transformée (Samieri *et al.* 2013).

Ces deux études rapportent une absence d'association.

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure quant à la relation entre la consommation de viande et le risque de déclin cognitif.

7.3.1.2 Poisson

Rapport australien

Le rapport australien conclut à une association entre la consommation de poisson (plus d'une fois/semaine) et le risque réduit de développer une démence chez les adultes les plus âgés (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011), avec un niveau de preuve de grade B. En ce qui concerne le déclin cognitif, le rapport australien ne conclut pas du fait d'un manque d'études (quatre études répertoriées).

Etudes prospectives

Deux études prospectives ont été identifiées sur le sujet entre 2009 et 2013 (Kesse-Guyot, Peneau *et al.* 2011 ; Ritchie *et al.* 2010).

Dans l'étude prospective de Kesse-Guyot, aucun effet significatif n'est observé entre la consommation de poisson et un test cognitif global (Kesse-Guyot, Peneau, *et al.* 2011).

Dans l'étude de Ritchie, les résultats ne sont pas non plus significatifs sur ce même type de test (Ritchie *et al.* 2010).

Études d'intervention

Deux études d'intervention consistant en une supplémentation en huile de poisson ont été identifiées (Lee *et al.* 2013 ; Jackson *et al.* 2012).

Celle de Lee rapporte une amélioration significative des performances mémorielles pour le groupe consommant de l'huile de poisson après douze mois (Lee *et al.* 2013). La deuxième étude d'intervention de Jackson n'est pas pertinente car elle concerne la fonction cognitive chez des sujets jeunes (Jackson *et al.* 2012).

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure quant à l'association entre consommation de poisson et déclin cognitif. Pour la démence, l'absence de nouvelle étude ne permet pas de modifier les conclusions du rapport australien, selon lesquelles la consommation de poisson est probablement associée à une réduction du risque de démence.

7.3.1.3 Produits laitiers

Rapport australien

Les produits laitiers n'ont pas fait l'objet d'une conclusion spécifique dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etude prospective

Pour la période 2009-2013, seule une étude a examiné l'association entre la consommation de produits laitiers et le déclin cognitif, sans révéler de relation significative (Cherbuin et Anstey 2012).

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure quant à l'association entre consommation de produits laitiers et déclin cognitif.

7.3.2 Produits végétaux

7.3.2.1 Fruits et légumes

Rapport australien

Les fruits et légumes n'ont pas fait l'objet d'une conclusion spécifique sur la santé mentale dans le rapport australien en raison d'un trop faible nombre d'études (< 5) (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Etudes prospectives

Pour la période 2009-2013, quatre études prospectives ont été identifiées.

Dans l'étude de Ritchie est rapportée une association inverse entre la consommation de fruits et légumes et le risque de démence (< 2 portions/j comparée à > 2 portions/j, HR = 1,38, p = 0,003) (Ritchie *et al.* 2010).

L'étude de Cherbuin souffre de nombreuses limites méthodologiques (nombre de sujets, intervalles de confiance incohérents, etc.) qui entachent la validité des résultats. Dans cette étude, un OR de 1,01 (IC95 % = [1,00 - 1,01], p = 0,022) et 1,01 (IC95 % = [1,00 - 1,02], p = 0,020) a été calculé pour l'association du déclin cognitif léger avec la consommation de fruits et de légumes, respectivement ; mais, à nouveau, aucune quantité minimale et maximale n'est donnée (Cherbuin et Anstey 2012). De plus, le nombre de cas est particulièrement faible (n = 66) et les résultats sont très surprenants : en effet, les intervalles de confiance des OR ne présentent aucune variabilité.

Dans l'étude de Nooyens, il n'y a pas d'association significative avec la consommation de fruits tandis que les auteurs rapportent une diminution du risque de déclin cognitif avec la consommation de légumes (p < 0,01) (Nooyens *et al.* 2011).

Enfin, dans une étude sur l'alimentation méditerranéenne, considérant également les composantes individuelles du profil, aucune association significative entre la consommation de fruits ou légumes et le score cognitif global n'est observée (Samieri *et al.* 2013).

Conclusion

Les données sont insuffisantes pour conclure quant à l'association entre la consommation de fruits et légumes et le risque de déclin cognitif.

7.3.2.2 Légumineuses, céréales, fruits à coques

Rapport australien

Les céréales n'ont pas fait l'objet d'une conclusion spécifique à la santé mentale dans le rapport australien du fait du manque d'études. Pour les légumineuses et les fruits à coque, aucune étude n'avait été identifiée (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Pour la période 2009-2013, trois études prospectives ont analysé les associations entre la consommation de légumineuses (Cherbuin et Anstey 2012 ; Nooyens *et al.* 2011 ; Samieri *et al.* 2013), céréales (Cherbuin et Anstey 2012, Samieri *et al.* 2013) et fruits à coques (oléagineux) (Nooyens *et al.* 2011 ; Samieri *et al.*, 2013) et le risque de déclin cognitif.

Légumineuses

Aucune association significative n'est rapportée par les trois études prospectives (Cherbuin et Anstey 2012 ; Nooyens *et al.* 2011 ; Samieri *et al.*, 2013).

Céréales

Pour les céréales, aucune association significative n'est rapportée par Cherbuin (Cherbuin et Anstey 2012). En revanche, dans une étude sur l'alimentation méditerranéenne, lorsqu'ils étudient individuellement les composantes du profil, Samieri *et al.* rapportent une amélioration des fonctions cognitives avec la consommation de céréales complètes (p trend = 0,02) (Samieri *et al.* 2013).

Fruits à coque

Aucune association n'est observée pour les fruits à coque (oléagineux) dans les études de Nooyens et de Samieri (Nooyens *et al.* 2011 ; Samieri *et al.*, 2013).

Conclusion

Pour l'ensemble de ces aliments, le nombre d'études est insuffisant et les trois études publiées ont des résultats contradictoires, ce qui ne permet pas d'apporter une conclusion.

7.3.3 Boissons non alcoolisées : thé et café

Rapport australien

Aucune étude sur le thé et le café n'est rapportée dans le rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011)

Pour la période 2009-2013, les boissons chaudes étudiées sont le thé et le café. Les études sur la caféine ont aussi été retenues car l'association caféine/déclin cognitif est une association assez souvent étudiée et les résultats peuvent renforcer ou mieux éclairer les résultats obtenus avec le café.

Etudes prospectives et méta-analyse

Dans l'étude d'Arab, les résultats suggèrent un déclin cognitif plus lent pour certains niveaux de consommation de café et de thé par rapport aux non-consommateurs chez les femmes mais pas chez les hommes (comparaison entre le groupe des « non consommateurs : jamais et < 5 fois/an » et le groupe des « consommateurs : 5-10 fois/an, 1-3 fois/mois, 1-4 fois/semaine et presque chaque jour ») (Arab *et al.* 2011).

Ritchie et son équipe rapportent également une réduction du risque avec la consommation de café et de thé (consommation jusqu'à 3 tasses quotidiennes de café et thé comparée à une consommation supérieure, HR = 1,37 [1,05 - 1,78], p = 0,02) (Ritchie *et al.*, 2010).

Deux études portant sur les apports en caféine en tant que marqueur de la consommation de thé et de café ont été retenues. Dans l'étude de Santos, une association négative est observée entre la consommation de caféine et le déclin cognitif chez les femmes (Santos, Lunet *et al.*, 2010). Cette association est significative pour les femmes du tertile supérieur de consommation (apports > 62 mg/j de caféine comparés aux apports < 62 mg/j, RR ajusté = 0,49 [0,24 - 0,97]), ainsi que chez les femmes consommant plus de 75 mg/j de caféine (RR = 0,47 [0,22 - 0,99]), ce qui correspond à la dose apportée par un café de type expresso selon les auteurs. Cette association n'est cependant pas confirmée dans la méta-analyse de Santos qui inclut à la fois les hommes et les femmes (RR = 0,98, IC95 % = [0,87 - 1,11], I² = 0,0 %), bien qu'une réduction du risque soit observée quand la maladie d'Alzheimer, la démence, et le déclin cognitif sont considérés ensemble (RR = 0,84 [0,71 - 0,99], I² = 42,6 %) (Santos, Costa *et al.*, 2010).

Conclusion

Ces données sont insuffisantes pour conclure quant à l'association entre café ou thé et risque de déclin cognitif.

7.3.4 Boissons alcoolisées

Rapport australien

Le rapport australien conclut (niveau de preuve de grade C) à une réduction du risque de démence chez les adultes les plus âgés à partir d'une consommation quotidienne d'alcool d'un verre pour les femmes et de 1,5 à 2 verres pour les hommes, jusqu'à une consommation quotidienne maximum de 4 verres standards) .

7.3.4.1 Bière et alcool

Dans l'étude d'Arntzen, une réduction du risque est rapportée pour la bière et l'alcool total selon les tests (Arntzen *et al.* 2010). Cependant, le nombre de tests réalisés est trop élevé pour conserver une valeur de p à 0,05.

Dans l'étude de Cherbuin (Cherbuin et Anstey 2012), une association inverse est observée entre la consommation d'alcool et le risque de déclin cognitif léger (OR = 0,20 [0,04 - 0,92], p < 0,05), renforçant la possibilité d'un effet protecteur de l'alcool (Cherbuin et Anstey 2012). Toutefois, dans cette étude, il faut noter que le nombre de cas est particulièrement faible (n = 66) et que les intervalles de confiance des OR sont très larges.

7.3.4.2 Vin

Dans l'étude d'Arntzen, une association positive est rapportée entre la consommation de vin et les performances cognitives à partir d'au moins un verre toutes les deux semaines par rapport au groupe en consommant moins fréquemment, sur la base d'une batterie de tests cognitifs (Arntzen *et al.* 2010).

Mécanismes plausibles

Arntzen *et al.* donnent les explications suivantes pour un possible effet protecteur de l'alcool vis-à-vis du déclin cognitif : bien que les mécanismes restent encore peu clairs, une consommation légère ou modérée d'alcool peut réduire l'incidence d'accident vasculaire cérébral ischémique, et des études récentes ont indiqué qu'une consommation de légère à modérée est associée avec des incidences plus basses de lésions cérébrales de la matière blanche (mesurée par imagerie par résonance magnétique) (Arntzen *et al.* 2010). Cela indique que les effets protecteurs de l'alcool sur la fonction cognitive pourraient en partie s'exercer par des mécanismes vasculaires. Par ailleurs, on sait que le vin rouge réduit le stress oxydant par l'intermédiaire du potentiel antioxydant des flavonoïdes, or le stress oxydant est supposé jouer un rôle dans la maladie d'Alzheimer par la formation de la protéine β -amyloïde, de la protéine *tau* anormale et de dommages de l'ADN dans les neurones du cerveau (Arntzen *et al.* 2010).

Conclusion

Bien que les données suggèrent une réduction du risque de déclin cognitif pour une consommation modérée d'alcool, elles restent encore insuffisantes pour conclure à une relation de cause à effet.

7.3.5 Typologies alimentaires

Rapport australien

Le rapport australien n'a pas porté sur les études de typologies alimentaires. Depuis, de nombreuses études sont parues sur ces relations (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011).

Typologies alimentaires définies a priori

Concernant les typologies alimentaires définies *a priori*, de nombreuses études publiées entre 2009 et 2013 ont porté sur des scores caractérisant une alimentation méditerranéenne. Plusieurs d'entre elles rapportent une réduction du risque de déclin cognitif ou de maladie d'alzheimer associée aux scores d'adhésion au régime méditerranéen (Tangney *et al.* 2011 [MedDiet scores], Gu *et al.* 2010 [HR ajusté pour Medi score moyen = 0,57 [0,37 - 0,88], HR ajusté pour Medi score élevé = 0,66 [0,41 - 1,04], P-trend = 0,04], et Ye *et al.* 2013 [Mediterranean Diet Score, OR ajusté = 0,51 [0,33 - 0,79]]]. L'étude de Tsivgoulis *et al.* (2013) rapporte une tendance à la diminution du risque [Medi score, OR ajusté = 0,87 [0,76 - 1,00]], tandis que d'autres études ne montrent pas d'association (Cherbuin et Anstey 2012 [MeDi score], Kesse-Guyot *et al.* 2013 [MeDi score], Roberts *et al.* 2010 [MeDi Score], Samieri *et al.* 2013 [Alternate Mediterranean diet score components], Murphy *et al.* 2013 [MedDiet scores] et McMillan *et al.* 2011).

Concernant les types d'alimentation dit prudents ou sains, quelques études ont montré un effet protecteur du *Healthy Eating Index* (Ye *et al.* 2013) (OR ajusté = 0,58 [0,38 - 0,89]), du *French National Nutrition and Health Program (Programme National Nutrition Santé) Guideline Score* (Kesse-Guyot, Amieva, *et al.* 2011), du « *Active Diet* » (intervention qui inclut des aliments avec une action anti-inflammatoire potentielle) (Nilsson *et al.* 2013), et du *Recommended Food Score* (Yang *et al.* 2013) (OR ajusté = 0,44 [0,27 - 0,72]). Par contre, aucun effet significatif n'a été mesuré par Tangney pour le *Healthy Eating Index* (Tangney *et al.* 2011) et le *Canadian Healthy Eating Index* (Shatenstein *et al.* 2012).

Typologies alimentaires définies a posteriori

Concernant les typologies alimentaires *a posteriori*, les études ont montré une réduction du risque de déclin cognitif associée à une alimentation considérée comme « saine » (caractérisée par des consommations élevées de fruits frais et secs, céréales complètes, produits laitiers frais, légumes, céréales du petit-déjeuner, thé, huiles végétales, fruits à coque et poissons) (Kesse-Guyot *et al.* 2012), à une alimentation méditerranéenne (Corley *et al.* 2013), et à la typologie « consommation élevée de produits à base de soja, légumes, algues, lait et produits laitiers et consommation basse de riz » (Ozawa *et al.* 2013) (HR ajusté = 0,66 [0,46 - 0,95]).

Par contre, aucun effet significatif n'a été mesuré pour la typologie « régime traditionnel » (consommation élevée de légumes, huiles végétales, viandes et volailles, et basse de confiseries, chocolat, boissons sucrées, lait et pommes de terre) (Kesse-Guyot *et al.* 2012).

Dans une autre étude, la typologie « régime traditionnel » (caractérisé par une consommation élevée de conserves de légumes, pois ou haricots, carottes, sauces en bouteille, feuilletés/tartes à la viande, pommes de terre en purée, crèmes ou autres sauces sucrées, desserts à base de lait) était associée à un risque supérieur de déclin cognitif (Corley *et al.* 2013).

Une revue systématique sur cette question a conclu qu'une adhésion plus élevée à l'alimentation méditerranéenne est significativement associée à un risque réduit de démence (toutes causes confondues) et de maladie d'Alzheimer. Cependant, l'adhésion à cette alimentation n'est pas systématiquement associée aux tests de performance cognitive (Opie *et al.* 2013).

Conclusion

Les études disponibles sur les typologies alimentaires suggèrent une réduction du risque de déclin cognitif liée à une meilleure adhésion à l'alimentation méditerranéenne par rapport à l'alimentation de type occidental. Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure à un lien de cause à effet. Pour les autres typologies alimentaires, les données sont insuffisantes pour conclure.

7.4 Conclusion sur la santé mentale

Compte tenu des conclusions du rapport australien (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011), on peut retenir une association probable entre la consommation de poissons (au moins une portion par semaine, soit environ 90 g) et la réduction du risque de démence. Les données sont insuffisantes pour conclure en ce qui concerne l'association entre le poisson et le risque de déclin cognitif. En outre, l'analyse de la littérature entre 2009 et 2013 tend à confirmer une réduction du risque de déclin cognitif liée à la consommation modérée d'alcool, notamment le vin, bien que les données soient insuffisantes pour conclure à une relation causale (Arntzen *et al.* 2010). En ce qui concerne les céréales, les légumineuses, les fruits à coque, les fruits et légumes, les viandes hors volaille et/ou transformées, les produits laitiers, le thé et le café, les données sont insuffisantes pour conclure. Concernant les typologies alimentaires, les données suggèrent que l'alimentation méditerranéenne réduit le risque de déclin cognitif. Néanmoins, les données sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

Tableau 11. Synthèse des relations entre groupes d'aliments et risque de déclin cognitif, démence et maladie d'Alzheimer

Degré de certitude	Groupe d'aliments ou boissons	Nature de l'association avec le risque de déclin cognitif, démence et maladie d'Alzheimer
Probable	Poisson	Réduction du risque de démence
Données suggestives mais limitées¹⁸	Boissons alcoolisées	Réduction du risque de déclin cognitif
	Alimentation méditerranéenne	Réduction du risque de déclin cognitif
Insuffisant	Fruits et légumes	Pas de relation définie
	Viande hors volaille et transformée	Pas de relation définie
	Alimentation de type occidental	Pas de relation définie
	Produits laitiers	Pas de relation définie
	Légumineuses, Fruits à coque	Céréales, Pas de relation définie
	Café / thé	Pas de relation définie

¹⁸ Les données suggèrent une association mais sont insuffisantes pour conclure à une relation causale.

8 Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de caractériser, d'un point de vue épidémiologique, les relations entre les groupes alimentaires et le risque des principales maladies non transmissibles (MCV, diabète de type 2, surpoids/obésité, cancers du sein, de la prostate et colo-rectal, santé osseuse et santé mentale), afin de fournir des bases scientifiques à l'actualisation des repères de consommations alimentaires du PNNS.

De nombreux organismes ont réalisé ce type d'expertise auparavant et les travaux les plus récents ont servi de point de départ à la recherche bibliographique. Ainsi, après un examen des documents de consensus existant au niveau international (EFSA, OMS, etc.), le rapport australien portant sur la bibliographie disponible jusque fin 2009 (Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council 2011) a été choisi comme point de départ pour toutes les maladies sauf les cancers. Pour ces derniers, le rapport du WCRF publié en 2007 et ses mises à jour (*Continuous Update Project, CUP*) ont été sélectionnés. La recherche bibliographique a ainsi porté sur les années postérieures à ces expertises. Les travaux de l'OMS/CIRC ont été également examinés.

La majorité des travaux recensés provient d'études prospectives d'observation qui ne permettent pas en tant que telles de définir un lien de causalité mais seulement l'existence d'une association statistique entre le groupe d'aliment considéré et la maladie étudiée. Néanmoins, les critères de Hill permettent d'approcher la notion d'inférence causale, notamment en considérant la cohérence entre les études, la temporalité (la cause précède l'effet) et la plausibilité biologique. Aucun de ces critères ne peut être considéré à lui seul comme nécessaire et suffisant. En complément, les méta-analyses prises en compte dans cette expertise permettent d'augmenter la puissance statistique et d'expliquer d'éventuelles contradictions apparentes résultant d'une hétérogénéité des études qui peuvent être résolues par une analyse en sous-groupes.

Le WCRF a défini quatre niveaux de preuve pour qualifier les relations qui ont été adoptés par le SGT :

- relations « convaincantes » : il existe plusieurs études de bonne qualité dont au moins 2 études prospectives indépendantes, sans hétérogénéité inexpliquée, avec une plausibilité biologique soutenue par des études expérimentales soit chez l'Homme, soit dans des modèles animaux pertinents. Il existe un effet dose/réponse d'association non nécessairement linéaire si la non-linéarité est plausible biologiquement ;
- relations « probables » : il existe 2 études prospectives indépendantes ou au moins 5 études cas-témoins de bonne qualité, sans hétérogénéité inexpliquée, et une plausibilité biologique de la relation ;
- relations « suggestifs mais limités » : les données suggèrent une augmentation ou une réduction du risque mais sont insuffisantes pour conclure à une relation de causalité ;
- relations « insuffisantes » : il n'y a pas suffisamment de données pour conclure.

Par ailleurs, les maladies étudiées dans cette expertise se manifestant essentiellement lors de l'avancée en âge, les études disponibles portent généralement sur des populations adultes, ce qui limite les conclusions à ces seules populations.

L'analyse de l'ensemble des études a mis en évidence :

- des groupes d'aliments dont la consommation est associée uniquement à l'augmentation du risque de maladies ;
- des groupes d'aliments dont la consommation est associée uniquement à la diminution du risque de maladies ;
- des groupes d'aliments dont la consommation est à la fois associée à une diminution du risque de certaines maladies et à l'augmentation du risque d'autres maladies.

Les études considérées dans cette revue portent principalement sur des populations consommant des régimes de type occidental. Cependant, l'offre alimentaire, les modes de consommation et les prévalences de polymorphismes génétiques sont très variables d'un pays à l'autre, même au sein des pays dits occidentaux. Ainsi les facteurs de confusion peuvent varier selon le contexte, ce qui limite l'extrapolation des conclusions des études étrangères.

Les études considérées dans cette expertise sont des études épidémiologiques d'observation longitudinales portant sur des groupes d'aliments, et non pas sur des nutriments ou micro-constituants. De ce fait, les variations de risque intègrent simultanément l'effet des nutriments, des micro-constituants, des éventuels contaminants et de la matrice alimentaire d'un groupe d'aliments donné. En outre, la majorité des études prospectives ont suivi des cohortes sur de nombreuses années, permettant d'estimer les relations à long terme entre la consommation d'aliments et l'incidence de maladies évoluant lentement. Néanmoins, les habitudes alimentaires et les compositions en nutriments et en contaminants évoluent dans le temps, ce qui limite la compréhension de ces relations.

Dans cette analyse, une attention particulière a été portée aux quantités d'aliments associées aux diminutions ou aux augmentations de risques. Cependant, il s'est avéré discutable d'en extraire des recommandations quantifiées. En effet, les quantités associées à une variation du risque sont spécifiques de l'étude (caractéristiques de la population et de l'alimentation, méthode d'enquête alimentaire utilisée, évaluation discontinue par groupes de percentiles ou continue par incrément, etc.) et les risques sont toujours estimés de façon relative à un groupe de référence, groupe qui peut varier d'une étude à l'autre. Par ailleurs, certaines méta-analyses, bien qu'elles présentent l'avantage de « lisser » la variabilité inter-études, expriment les variations de risque par incrément de consommation (relation dose-effet) et non par référence à une valeur seuil. De plus, les relations entre groupes d'aliments consommés et niveaux de risques sont valables pour l'intervalle d'apports observés dans la population étudiée. L'extrapolation en dehors de ces limites est donc hasardeuse.

Groupes d'aliments dont la consommation augmente le risque de maladies chroniques

Viande hors volaille et viande transformée

Les consommations de viande hors volaille et de viande transformée (incluant la charcuterie) augmentent le risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve convaincant et le risque de MCV et de diabète de type 2 avec un niveau de preuve probable. En outre, la consommation de viande en général ou de viande hors volaille en particulier pourrait augmenter le risque de cancer du sein selon l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER) et de cancer de la prostate, ainsi que le risque de prise de poids, avec toutefois un niveau de preuve suggestif mais limité¹⁹.

Pour les maladies pour lesquelles les niveaux de preuve sont jugés convaincants ou probables, les méta-analyses indiquent que, pour chaque augmentation d'apport quotidien de viande hors volaille de 100 g, le risque de ces maladies augmente de 10 à 20 %. Pour les viandes transformées, chaque augmentation de 50 g/j induit des augmentations de risque allant jusqu'à 50 %.

Ces données indiquent qu'il est nécessaire de limiter la consommation de viande hors volaille et de viande transformée, sans pouvoir précisément proposer de quantité maximale d'apport. Néanmoins, au regard de l'augmentation du risque engendrée par la consommation de viande hors volaille, il a été jugé nécessaire d'établir une limite maximale d'apport. Pour ce faire, les études épidémiologiques sur le cancer colorectal ont été considérées individuellement. La majorité

¹⁹ La mise à jour du WCRF sur le cancer de l'estomac conclut également à une augmentation du risque de ce cancer associée à la consommation de viande transformée, avec un niveau de preuve probable (WCRF 2016).

d'entre elles rapporte une augmentation statistiquement significative du risque, par rapport à la classe de référence, dès 70 à 80 g/j de consommation. Cette valeur rejoint la limite maximale de consommation individuelle de 500 g par semaine de viande hors volaille et gibier proposée par le WCRF.

En ce qui concerne la viande transformée, l'analyse des études individuelles rapporte des augmentations significatives de risque à partir de 25 g/j. Ces augmentations étant élevées et, en l'absence de données concernant l'augmentation du risque pour des consommations plus faibles, le SGT recommande de limiter la consommation de viande transformée, qui correspond, dans le contexte français, à la charcuterie.

Le SGT recommande par ailleurs de limiter la consommation de viande cuite à haute température (barbecue, friture...) et de varier les modes de cuisson (bouillie, rôtie...).

Cette analyse du risque lié à la consommation de viande hors volaille est en accord avec celle de l'INCa (Institut National du Cancer) qui conclut à une augmentation du risque de cancer colorectal associée à la consommation de viande hors volaille avec un niveau de preuve « convaincant » (INCA 2015). Elle est également proche de celle du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) dont le but est de classer les composés carcinogènes. Le CIRC considère qu'il existe des *indications limitées* (dues notamment à l'hétérogénéité relative des résultats) provenant d'études épidémiologiques montrant des associations positives entre la consommation de viande hors volaille et le développement d'un cancer colorectal, indications soutenues par de *fortes indications* d'ordre mécanistique (groupe 2A) (CIRC 2015). Ceci signifie qu'une association positive a été observée entre l'exposition à la consommation de viande hors volaille et le risque de cancer colorectal mais que d'autres explications pour ces observations (techniquement désignées par les termes de *hasard*, de *biais* ou de *facteurs de confusion*) ne peuvent être exclues. En ce qui concerne les viandes transformées, l'INCa qualifie également la relation avec le risque de cancer colorectal de convaincante. De même, le CIRC considère qu'il dispose d'indications convaincantes de ce que l'agent provoque le cancer chez l'Homme (groupe 1). Cette évaluation se fonde généralement sur des études épidémiologiques montrant le développement du cancer chez les personnes exposées. L'augmentation du risque de cancer colorectal est estimée à 18 % pour chaque consommation par palier de 50 g/j de viandes transformées.

Boissons sucrées

Le groupe des boissons sucrées comprend des boissons allant du soda contenant uniquement des sucres, à des jus de fruits 100 % pur jus, contenant des vitamines et des fibres, en passant par des nectars, intermédiaires en termes de qualité nutritionnelle. Les boissons incluses dans ce groupe varient selon les études. Ainsi, les méta-analyses ne permettent pas de distinguer notamment les sodas des jus de fruits.

La consommation de boissons sucrées augmente le risque de prise de poids avec un niveau de preuve convaincant : chaque verre de boisson sucrée supplémentaire par jour est associé à une prise de poids de l'ordre de 200 g/an.

Les risques de diabète de type 2 et de MCV sont également augmentés avec un niveau de preuve probable. La consommation quotidienne d'un verre est associée à une augmentation du risque de ces maladies de l'ordre de 20 % par rapport à une consommation nulle ou exceptionnelle (de l'ordre d'une fois par mois).

D'importantes augmentations de risque de prise de poids, de MCV et de diabète de type 2 sont observées avec la consommation d'un verre de boisson sucrée par jour, sans information plus fine en dessous de ce seuil. Ainsi, les données disponibles indiquent qu'il est nécessaire de limiter la consommation des boissons sucrées considérées dans leur globalité.

Groupes d'aliments dont la consommation réduit le risque de maladies chroniques

Fruits et légumes

La consommation de fruits et légumes diminue le risque de MCV avec un niveau de preuve convaincant. Leur consommation est par ailleurs associée à une diminution du risque de cancer colorectal, de cancer du sein de statut ER négatif (ER-), ainsi que de diabète de type 2 et de prise de poids, avec un niveau de preuve suggestif mais limité.

Les repères internationaux, repris aux niveaux nationaux, préconisent la consommation quotidienne d'au moins 5 portions de 80 g de fruits et légumes. Pour les MCV, des bénéfices sont observés dès la consommation d'une portion quotidienne. Toute portion supplémentaire, diminue le risque de MCV d'environ 4 %. La consommation d'une plus grande variété de fruits et légumes de familles différentes contribuerait à la consommation d'une large variété de constituants d'intérêt dans la prévention des MCV.

Café/thé

La consommation de café diminue le risque de diabète de type 2 avec un niveau de preuve convaincant : réduction du risque de 10 % pour chaque tasse de café supplémentaire. Une consommation modérée de café est également associée à une diminution du risque cardiovasculaire, avec un niveau de preuve suggestif mais limité.

La consommation de thé (vert ou noir) diminue le risque cardiovasculaire avec un niveau de preuve probable : une consommation quotidienne de 3-4 tasses diminue le risque de MCV, notamment les AVC, d'environ 20 %.

Compte tenu des effets indésirables nombreux de la caféine (notamment anxiété, tachycardie, troubles du sommeil, migraines), du fait de la grande variabilité de sensibilité des individus à la caféine (Anses 2013) et de la grande variabilité de teneur en caféine dans les cafés et les thés, le SGT n'est pas en mesure de proposer une recommandation de consommation de café ou de thé.

Produits céréaliers complets

La consommation de produits céréaliers complets diminue le risque de diabète de type 2, de MCV et de cancer colorectal avec un niveau de preuve probable.

Le risque de diabète de type 2 est diminué jusqu'à 25 % pour les consommations les plus élevées. Le risque de cancer colorectal diminue de 20 % pour chaque consommation supplémentaire de 90 g/j.

Sur la base de ces éléments, la consommation de produits céréaliers complets devrait être encouragée, sans qu'une quantité minimale n'ait été identifiée.

Groupes d'aliments dont la consommation réduit le risque de certaines maladies et augmente le risque d'autres

Pour ces groupes alimentaires, il apparaît nécessaire de disposer de plus d'éléments pour qualifier le risque d'une part et le bénéfice d'autre part afin de permettre de conduire une analyse bénéfice/risque approfondie.

Lait et produits laitiers

Lait

La consommation de lait diminue le risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve probable. L'analyse de la relation dose-effet a montré une relation non linéaire avec une réduction de risque plus prononcée, de l'ordre de 10 %, pour les consommations de lait au-delà de 200 g/j.

En revanche, en ce qui concerne les cancers de la prostate, les données suggèrent une augmentation du risque pour le lait à faible teneur en matière grasse (environ 1 %) ; une augmentation du risque de 6 % est rapportée pour chaque consommation supplémentaire de 200 g/j²⁰, avec un niveau de preuve suggestif limité, en l'absence d'association dans les stades avancés.

Produits laitiers

L'association entre la consommation de produits laitiers, globalement ou par type, et le risque de maladie est moins étayée et plus difficile à étudier étant donnée, notamment, la diversité de ce groupe alimentaire. De plus, les types de produits inclus dans ce groupe, ainsi que leur composition nutritionnelle diffèrent selon les pays (et donc selon les études).

Malgré ces limites, il apparaît que la consommation totale de produits laitiers (dont le lait) diminue probablement le risque de diabète de type 2, avec une diminution du risque de l'ordre de 5 à 10 % pour chaque augmentation de 400 g/j de produits laitiers. En ce qui concerne les types de produits laitiers, la relation semble mieux démontrée pour les yaourts, le fromage, et les produits laitiers à teneur réduite en matière grasse.

La consommation totale de produits laitiers pourrait par ailleurs diminuer le risque de MCV (réduction de risque de l'ordre de 10-20 % pour les plus forts consommateurs de divers produits laitiers) avec un niveau de preuve suggestif mais limité.

En revanche, la consommation totale de produits laitiers est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (tout stade) (augmentation du risque de 7 % pour chaque augmentation de 400 g/j de produits laitiers et de 9 % pour chaque augmentation de 50 g/j de fromage) avec un niveau de preuve suggestif mais limité. Les données sont limitées, en particulier car aucune association n'est mise en évidence lorsque les résultats sont analysés selon l'état d'avancement du cancer.

En outre, le petit nombre d'études répertoriées sur la période analysée n'a pas permis de conclure quant aux relations entre la consommation totale de produits laitiers et le risque de fracture.²¹

Poisson

La consommation de poisson diminue le risque de MCV avec un niveau de preuve probable. Pour chaque consommation hebdomadaire supplémentaire, une diminution de mortalité par maladie coronarienne de 6 % a été rapportée. Pour deux consommations hebdomadaires supplémentaires, une réduction du risque d'AVC ischémiques et hémorragiques de 4 % a été rapportée.

Pour la démence, en l'absence de publications plus récentes, le SGT adopte les conclusions du NHMRC australien (2011) selon lesquelles la consommation de poisson est associée à une réduction du risque de démence avec un niveau de preuve probable.

²⁰ Sur la base de six études incluses dans la méta-analyse dose réponse du CUP de 2014 - hétérogénéité élevée de 67 %.

²¹ Une mise à jour de la bibliographie sur le sujet n'apporte pas non plus d'éléments conclusifs (voir partie 6.3.1.3)

La consommation de poisson est associée à un risque plus élevé de diabète de type 2, de façon concordante dans les populations nord-américaines et de façon insuffisamment documentée dans les populations européennes. En revanche, elle est associée à une diminution du risque dans les populations asiatiques consommant le poisson cru ou cuit à faible température. Il est suggéré que le mode de préparation et de consommation influence ces relations. Ainsi, des études épidémiologiques supplémentaires s'avèrent nécessaires pour mieux qualifier les relations entre la consommation de poisson et le risque de diabète de type 2, en prenant en compte le mode de conservation et de cuisson.

En outre, la consommation de poisson cuit à forte température, salé ou fumé, serait associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate, avec un niveau de preuve suggestif mais limité.

Boissons alcoolisées

La consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve convaincant pour l'homme et probable pour la femme. Pour chaque augmentation de consommation d'une boisson alcoolisée par jour, le risque est majoré de 10 % pour les hommes et femmes confondus.

La consommation d'alcool est associée à une augmentation du risque de cancer du sein (surtout les tumeurs ER+) avec un niveau de preuve convaincant (+15 % par verre de boisson alcoolisée par jour).

La consommation de boissons alcoolisées est associée au risque de MCV, notamment de MC, avec une relation de type courbe en J, avec un niveau de preuve probable. La réduction maximale du risque d'au moins 30 % est observée pour une consommation de 2 verres de boissons alcoolisées par jour chez les hommes. Chez les femmes, la réduction du risque est observée pour un verre par jour.

Par ailleurs la consommation modérée de boissons alcoolisées, par rapport à une consommation nulle, est associée à une diminution du risque de diabète de type 2 et de déclin cognitif avec un niveau de preuve suggestif mais limité.

Ainsi, des études supplémentaires s'avèrent nécessaires pour mieux caractériser les relations dose-effet pour des faibles consommations (moins d'un verre par jour). D'autres facteurs sont susceptibles de moduler les niveaux de risque observés, tels que les prédispositions familiales, les facteurs environnementaux ou le mode de vie.

De plus, la consommation d'alcool augmente le risque de cancers de la bouche, du pharynx et du larynx, non étudiés ici (World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer 2007).

Enfin, les consommations élevées d'alcool présentent d'autres risques, non étudiés ici, tels que les risques d'accidents et de violences, de coma éthylique, de stéatose hépatique ou d'addiction.

Typologies alimentaires

Etant donné les interactions complexes entre les aliments, notamment les substitutions entre groupes alimentaires, l'analyse des liens entre l'alimentation et les maladies chroniques non transmissibles ne peut pas être restreinte à celle d'un nombre limité de groupes alimentaires. L'alimentation dans son ensemble doit être étudiée par les typologies alimentaires.

Ainsi, en complément des résultats précédents sur les groupes alimentaires considérés individuellement, il apparaît que l'alimentation de type occidental, caractérisée notamment par des consommations élevées de viande hors volaille et de viande transformée, pomme de terre et produits céréaliers raffinés, produits laitiers entiers, beurre, et pauvres en fruits et légumes, légumineuses, produits céréaliers complets et poisson, augmente le risque de diabète de type 2 avec un niveau de preuve probable. En outre, l'alimentation de type occidental est associée à une

augmentation de risque de cancer du sein et du côlon avec un niveau de preuve suggestif mais limité.

L'alimentation méditerranéenne, caractérisée notamment par une forte consommation de légumes, fruits et fruits à coque, légumineuses, poisson et produits céréaliers complets, d'huile d'olive, une consommation modérée d'alcool et de faibles consommations de viande hors volaille et transformée et de produits laitiers, diminue le risque de MCV avec un niveau de preuve convaincant et est associée à une diminution du risque de diabète de type 2, de cancer du sein, du cancer colorectal et du déclin cognitif avec un niveau de preuve suggestif mais limité. La typologie alimentaire étudiée par le score DASH se rapproche de la typologie méditerranéenne et de ses résultats pour les MCV et le cancer colo-rectal. D'autres types d'alimentation dits « sain » ou « prudent », où dominent les fruits et légumes, les céréales complètes et les huiles végétales, et caractérisés par une consommation d'alcool nulle ou faible diminuent le risque de MCV avec un niveau de preuve convaincant. En ce qui concerne les autres maladies, soit leurs relations avec les autres typologies alimentaires n'ont pas été étudiées, soit les résultats suggèrent une absence de relation ou sont insuffisants pour conclure.

Les résultats issus de ces études sur les typologies alimentaires sont cohérents avec les résultats observés sur les groupes alimentaires individuels.

Le rapport d'expertise collective a été validé par le groupe de travail le 5 novembre 2014 et par le comité d'experts spécialisé en nutrition humaine le 28 mai 2015.

9 Bibliographie

- Abargouei, A. S., M. Janghorbani, M. Salehi-Marzijarani, et A. Esmailzadeh. 2012. « Effect of Dairy Consumption on Weight and Body Composition in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials ». *Int J Obes (Lond)* 36 (12): 1485-93.
- Abiemo, E. E., A. Alonso, J. A. Nettleton, L. M. Steffen, A. Jain, et P. L. Lutsey. 2013. « Relationships of the Mediterranean Dietary Pattern with Insulin Resistance and Diabetes Incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ». *Br J Nutr* 109 (8): 1490-97.
- Agalliu, I., V. A. Kirsh, N. Kreiger, C. L. Soskolne, et T. E. Rohan. 2011. « Oxidative Balance Score and Risk of Prostate Cancer: Results from a Case-Cohort Study ». *Cancer Epidemiol* 35 (4): 353-61.
- Agnoli, C., S. Grioni, S. Sieri, D. Palli, G. Masala, C. Sacerdote, P. Vineis, et al. 2013. « Italian Mediterranean Index and Risk of Colorectal Cancer in the Italian Section of the EPIC Cohort. » *International Journal of Cancer/Journal International Du Cancer* 132 (6): 1404-11.
- Ahn, J., D. Albanes, U. Peters, A. Schatzkin, U. Lim, M. Freedman, N. Chatterjee, et al. 2007. « Dairy Products, Calcium Intake, and Risk of Prostate Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16 (12): 2623-30.
- Alexander, D. D., A. J. Miller, C. A. Cushing, et K. A. Lowe. 2010. « Processed Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Review of Prospective Epidemiologic Studies. » *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 19 (5): 328-41.
- Alexander, D. D., L. M. Morimoto, P. J. Mink, et C. A. Cushing. 2010. « A Review and Meta-Analysis of Red and Processed Meat Consumption and Breast Cancer ». *Nutr Res Rev* 23 (2): 349-65.
- Alexander, D. D., D. L. Weed, C. A. Albright, et K. A. Lowe. 2011. « Meta-Analysis of Prospective Studies of Red Meat Consumption and Colorectal Cancer. » *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 20 (4): 293-307.
- Aljadani, H. M., A. Patterson, D. Sibbritt, M. J. Hutchesson, M. E. Jensen, et C. E. Collins. 2013. « Diet Quality, Measured by Fruit and Vegetable Intake, Predicts Weight Change in Young Women ». *J Obes*: 525161.
- Allen, N. E., T. J. Key, P. N. Appleby, R. C. Travis, A. W. Roddam, A. Tjønneland, N. F. Johnsen, et al. 2008. « Animal Foods, Protein, Calcium and Prostate Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ». *British Journal of Cancer* 98 (9): 1574-81.
- Ambrosini, G. L., L. Fritschi, N. Hubert de Klerk, D. Mackerras, et J. Leavy. 2008. « Dietary Patterns Identified Using Factor Analysis and Prostate Cancer Risk: A Case Control Study in Western Australia ». *Annals of Epidemiology* 18 (5): 364-70.
- American Diabetes Association, J. P. Bantle, J. Aaseth, A. L. Albright, C. M. Apovian, N. G. Clark, M. J. Aarts, et al. 2008. « Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A

- Position Statement of the American Diabetes Association ». *Diabetes Care* 31 Suppl. 1: 61-78.
- Anses. 2011. « Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras - Rapport d'expertise collective ». 327 p.
- Anses. 2012. « Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques de cancers liés aux facteurs de croissance du lait et des produits laitiers ». 9 p.
- Anses. 2013. « Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes ».
- Anses. 2015. « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses ».
- Anses. 2017a. « Rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères du PNNS : Révision des repères de consommations alimentaires ».
- Anses. 2017b. « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'établissement de recommandations d'apports de sucres ».
- Anses. 2017c. « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères du PNNS : Révision des Références Nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population générale adulte ».
- Arab, L., M. L. Biggs, E. S. O'Meara, W. T. Longstreth, P. K. Crane, et A. L. Fitzpatrick. 2011. « Gender Differences in Tea, Coffee, and Cognitive Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. » *Journal of Alzheimer's Disease : JAD* 27 (3): 553-66.
- Arab, L., W. Liu, et D. Elashoff. 2009. « Green and Black Tea Consumption and Risk of Stroke: A Meta-Analysis ». *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation* 40 (5): 1786-92.
- Arntzen, K. A., H. Schirmer, T. Wilsgaard, et E. B. Mathiesen. 2010. « Moderate Wine Consumption Is Associated with Better Cognitive Test Results: A 7 Year Follow up of 5033 Subjects in the Tromso Study ». *Acta Neurol Scand Suppl* 190: 23-29.
- Atkin, W. S., R. Valori, E. J. Kuipers, G. Hoff, C. Senore, N. Segnan, R. Jover, W. Schmiegel, R. Lambert, et C. Pox. 2012. « European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Colonoscopic surveillance following adenoma removal. » *Endoscopy* 44 (3): 151-63.
- Aune, D., D. S. M. Chan, R. Lau, R. Vieira, D. C. Greenwood, E. Kampman, et T. Norat. 2011. « Dietary Fibre, Whole Grains, and Risk of Colorectal Cancer: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343: d6617.
- Aune, D., R. Lau, D. S. Chan, R. Vieira, D. C. Greenwood, E. Kampman, et T. Norat. 2011. « Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies ». *Gastroenterology* 141 (1): 106-18.
- Aune, D., D. S. Chan, A. R. Vieira, D. A. Rosenblatt, R. Vieira, D. C. Greenwood, et T. Norat. 2012. « Fruits, Vegetables and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies ». *Breast Cancer Res Treat* 134 (2): 479-93.
- Aune, D., R. Lau, D. S. M. Chan, R. Vieira, D. C. Greenwood, E. Kampman, et T. Norat. 2012. « Dairy Products and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. » *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical*

Oncology / ESMO 23 (1): 37-45.

- Aune, D., D. S. Chan, A. R. Vieira, D. A. Navaro Rosenblatt, R. Vieira, D. C. Greenwood, E. Kampman, et T. Norat. 2013. « Red and Processed Meat Intake and Risk of Colorectal Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies ». *Cancer Causes Control* 24 (4): 611-27.
- Aune, D., T. Norat, P. Romundstad, et L. J. Vatten. 2013. « Dairy Products and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies ». *Am J Clin Nutr* 98 (4): 1066-83.
- Aune, D., D. A. Navarro Rosenblatt, D. S. M. Chan, A. R. Vieira, R. Vieira, D. C. Greenwood, L. J. Vatten, et T. Norat. 2014. « Dairy Products, Calcium, and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 101 (1): 87-117.
- Australian Government, Department of Health and Ageing, et National Health and Medical Research Council. 2011. *A Review of the Evidence to Address Targeted Questions to Inform the Revision of Australian Dietary Guidelines*. NHMRC. 1078 p.
- Baglietto, L., K. Krishnan, G. Severi, A. Hodge, M. Brinkman, D. R. English, C. McLean, J. L. Hopper, et G. G. Giles. 2011. « Dietary Patterns and Risk of Breast Cancer ». *Br J Cancer* 104 (3): 524-31.
- Bamia, C., P. Lagiou, G. Buckland, S. Grioni, C. Agnoli, A. J. Taylor, C. C. Dahm, et al. 2013. « Mediterranean Diet and Colorectal Cancer Risk: Results from a European Cohort ». *Eur J Epidemiol* 28 (4): 317-28.
- Barberger-Gateau, P., C. Raffaitin, L. Letenneur, C. Berr, C. Tzourio, J. F. Dartigues, et A. Alperovitch. 2007. « Dietary patterns and risk of dementia - The three-city cohort study ». *Neurology* 69: 1921-30.
- Barbir, A., J. Linseisen, S. Hermann, R. Kaaks, B. Teucher, M. Eichholzer, et S. Rohrmann. 2012. « Effects of Phenotypes in Heterocyclic Aromatic Amine (HCA) Metabolism-Related Genes on the Association of HCA Intake with the Risk of Colorectal Adenomas. » *Cancer Causes & Control: CCC* 23 (9): 1429-42.
- Bastide, N. M., F. H. F. Pierre, et D. E. Corpet. 2011. « Heme Iron from Meat and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis and a Review of the Mechanisms Involved. » *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)* 4 (2): 177-84.
- Bazzano, L. A., J. He, L. G. Ogden, C. Loria, S. Vupputuri, L. Myers, et P. K. Whelton. 2001. « Legume Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study ». *Archives of Internal Medicine* 161 (21): 2573-78.
- Benatar, J. R., K. Sidhu, et R. A. Stewart. 2013. « Effects of High and Low Fat Dairy Food on Cardio-Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Studies ». *PLoS One* 8 (10): e76480.
- Bendsen, N. T., R. Christensen, E. M. Bartels, F. J. Kok, A. Sierksma, A. Raben, et A. Astrup. 2013. « Is Beer Consumption Related to Measures of Abdominal and General Obesity? A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Nutrition Reviews* 71 (2): 67-87.
- Benetou, V., P. Orfanos, U. Pettersson-Kymmer, U. Bergstrom, O. Svensson, I. Johansson, F. Berrino, et al. 2013. « Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort ». *Osteoporosis International* 24 (5): 1587-98.
- Bernstein, A. M., L. de Koning, A. J. Flint, K. M. Abel, et W. C. Willett. 2012. « Soda Consumption and the Risk of Stroke in Men and Women. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 95 (5): 1190-99.

- Bessaoud, F., B. Tretarre, J. P. Daures, et M. Gerber. 2012. « Identification of Dietary Patterns Using Two Statistical Approaches and Their Association with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in Southern France ». *Ann Epidemiol* 22 (7): 499-510.
- Beulens, J. W. J., Y. T. van der Schouw, M. M. Bergmann, S. Rohrmann, M. B. Schulze, B. Buijsse, D. E. Grobbee, *et al.* 2012. « Alcohol Consumption and Risk of Type 2 Diabetes in European Men and Women: Influence of Beverage Type and Body Size The EPIC-InterAct Study. » *Journal of Internal Medicine* 272 (4): 358-70.
- Bhupathiraju, S. N., A. Pan, V. S. Malik, J. E. Manson, W. C. Willett, R. M. van Dam, et F. B. Hu. 2013. « Caffeinated and Caffeine-Free Beverages and Risk of Type 2 Diabetes. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 97 (1): 155-66.
- Bidel, S., G. Hu, P. Jousilahti, R. Antikainen, E. Pukkala, T. Hakulinen, et J. Tuomilehto. 2010. « Coffee Consumption and Risk of Colorectal Cancer. » *European Journal of Clinical Nutrition* 64 (9): 917-23.
- Bingham, S. A. 1999. « High-meat diets and cancer risk ». *Proc Nutr Soc* 58 (2): 243-48.
- Bingham, S. A., R. Hughes, et A. J. Cross. 2002. « Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response ». *J Nutr* 132 (11 Suppl): 3522-25.
- Bischoff-Ferrari, H. A., B. Dawson-Hughes, J. A. Baron, J. A. Kanis, E. J. Orav, H. B. Staehelin, D. P. Kiel, *et al.* 2011. « Milk intake and risk of hip fracture in men and women: A meta-analysis of prospective cohort studies ». *Journal of Bone and Mineral Research* 26 (4): 833-39.
- Boggs, D. A., J. R. Palmer, M. J. Stampfer, D. Spiegelman, L. L. Adams-Campbell, et L. Rosenberg. 2010. « Tea and Coffee Intake in Relation to Risk of Breast Cancer in the Black Women's Health Study ». *Cancer Causes Control* 21 (11): 1941-48.
- Boggs, D. A., J. R. Palmer, L. A. Wise, D. Spiegelman, M. J. Stampfer, L. L. Adams-Campbell, et L. Rosenberg. 2010. « Fruit and Vegetable Intake in Relation to Risk of Breast Cancer in the Black Women's Health Study ». *Am J Epidemiol* 172 (11): 1268-79.
- Boggs, D. A., L. Rosenberg, E. A. Ruiz-Narvaez, et J. R. Palmer. 2010. « Coffee, Tea, and Alcohol Intake in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in African American Women. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 92 (4): 960-66.
- Boggs, D. A., J. R. Palmer, D. Spiegelman, M. J. Stampfer, L. L. Adams-Campbell, et L. Rosenberg. 2011. « Dietary Patterns and 14-Y Weight Gain in African American Women ». *Am J Clin Nutr* 94 (1): 86-94.
- Boggs, D. A., L. Rosenberg, C. L. Rodríguez-Bernal, et J. R. Palmer. 2013. « Long-Term Diet Quality Is Associated with Lower Obesity Risk in Young African American Women with Normal BMI at Baseline ». *The Journal of Nutrition* 143 (10): 1636-41.
- Bonaldi, C., I. Romon, et A. Fagot-Campagna. 2006. « Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016 ». *BEH* 10: 69-71.
- Bonaldi, C., M. Vernay, C. Roudier, B. Salanave, A. Oleko, A. Malon, K. Castetbon, et A. Fagot-Campagna. 2011. « A First National Prevalence Estimate of Diagnosed and Undiagnosed Diabetes in France in 18- to 74-Year-Old Individuals: The French Nutrition and Health Survey 2006/2007 ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 28 (5): 583-89.
- Bongaerts, B. W. C., A. F. P. M. de Goeij, K. A. D. Wouters, M. van Engeland, R. W. H. Gottschalk, F. J. Van Schooten, R. A. Goldbohm, P. A. van den Brandt, et M. P. Weijenberg. 2011.

- « Alcohol Consumption, Alcohol Dehydrogenase 1C (ADH1C) Genotype, and Risk of Colorectal Cancer in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. » *Alcohol (Fayetteville, N. Y.)* 45 (3): 217-25.
- Bosire, C., M. J. Stampfer, A. F. Subar, Y. Park, S. I. Kirkpatrick, S. E. Chiuve, A. R. Hollenbeck, et J. Reedy. 2013. « Index-Based Dietary Patterns and the Risk of Prostate Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study ». *Am J Epidemiol* 177 (6): 504-13.
- Brasky, T. M., A. K. Darke, X. Song, C. M. Tangen, P. J. Goodman, I. M. Thompson, F. L. Meyskens Jr., et al. 2013. « Plasma Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk in the SELECT Trial ». *J Natl Cancer Inst* 105 (15): 1132-41.
- Brennan, S. F., M. M. Cantwell, C. R. Cardwell, L. S. Velentzis, et J. V. Woodside. 2010. « Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Am J Clin Nutr* 91 (5): 1294-1302.
- Buck, K., A. K. Zaineddin, A. Vrieling, J. Linseisen, et J. Chang-Claude. 2010. « Meta-Analyses of Lignans and Enterolignans in Relation to Breast Cancer Risk ». *Am J Clin Nutr* 92 (1): 141-53.
- Buck, K., A. Vrieling, D. Flesch-Janys, et J. Chang-Claude. 2011. « Dietary Patterns and the Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a German Case-Control Study ». *Cancer Causes Control* 22 (2): 273-82.
- Buckland G., Agudo A., Lujan L., Jakszyn P., Bueno-de-Mesquita H.B., Palli D., et al. 2010. « Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study ». *Am J Clin Nutr* 91: 381-90.
- Buckland, G., N. Travier, V. Cottet, C. A. Gonzalez, L. Lujan-Barroso, A. Agudo, A. Trichopoulou, et al. 2013. « Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Breast Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort Study ». *Int J Cancer* 132 (12): 2918-27.
- Buijsse, B., E. J. Feskens, M. B. Schulze, N. G. Forouhi, N. J. Wareham, S. Sharp, D. Palli, et al. 2009. « Fruit and Vegetable Intakes and Subsequent Changes in Body Weight in European Populations: Results from the Project on Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes) ». *Am J Clin Nutr* 90 (1): 202-09.
- Bujnowski, D., P. Xun, M. L. Daviglius, L. Van Horn, K. He, et J. Stamler. 2011. « Longitudinal Association between Animal and Vegetable Protein Intake and Obesity among Men in the United States: The Chicago Western Electric Study ». *J Am Diet Assoc* 111 (8): 1150-55.
- Cade, J. E., E. F. Taylor, V. J. Burley, et D. C. Greenwood. 2011. « Does the Mediterranean Dietary Pattern or the Healthy Diet Index Influence the Risk of Breast Cancer in a Large British Cohort of Women? » *Eur J Clin Nutr* 65 (8): 920-28.
- Carter, P., L. J. Gray, J. Troughton, K. Khunti, et M. J. Davies. 2010. « Fruit and Vegetable Intake and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 341: c4229.
- Catsburg, C., A. D. Joshi, R. Corral, J. P. Lewinger, J. Koo, E. M. John, S. A. Ingles, et M. C. Stern. 2012. « Polymorphisms in Carcinogen Metabolism Enzymes, Fish Intake, and Risk of Prostate Cancer ». *Carcinogenesis* 33 (7): 1352-59.
- Chan, D. S. M., Rosa Lau, Dagfinn Aune, Rui Vieira, Darren C. Greenwood, Ellen Kampman, et Teresa Norat. 2011. « Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. » *PloS One* 6 (6): e20456.
- Chan, J. M., V. Weinberg, M. J. Magbanua, E. Sosa, J. Simko, K. Shinohara, S. Federman, et al. 2011. « Nutritional Supplements, COX-2 and IGF-1 Expression in Men on Active

- Surveillance for Prostate Cancer ». *Cancer Causes Control* 22 (1): 141-50.
- Chandran, U., G. Zirpoli, G. Ciupak, S. E. McCann, Z. Gong, K. Pawlish, Y. Lin, K. Demissie, C. B. Ambrosone, et E. V. Bandera. 2013a. « Does Alcohol Increase Breast Cancer Risk in African-American Women? Findings from a Case-Control Study ». *Br J Cancer* 109 (7): 1945-53.
- Chandran, U., G. Zirpoli, G. Ciupak, S. E. McCann, Z. Gong, K. Pawlish, Y. Lin, K. Demissie, C. B. Ambrosone, et E. V. Bandera. 2013b. « Racial Disparities in Red Meat and Poultry Intake and Breast Cancer Risk ». *Cancer Causes Control* 24 (12): 2217-29.
- Chao, C., R. Haque, S. K. Van Den Eeden, B. J. Caan, K. Y. Poon, et V. P. Quinn. 2010. « Red Wine Consumption and Risk of Prostate Cancer: The California Men's Health Study ». *Int J Cancer* 126 (1): 171-79.
- Chen, G. C., D. B. Lv, Z. Pang, et Q. F. Liu. 2013. « Red and Processed Meat Consumption and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies ». *European Journal of Clinical Nutrition* 67 (1): 91-95.
- Chen, M., A. Pan, V. S. Malik, et F. B. Hu. 2012. « Effects of Dairy Intake on Body Weight and Fat: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Am J Clin Nutr* 96 (4): 735-47.
- Chen, W. Y., B. Rosner, S. E. Hankinson, G. A. Colditz, et W. C. Willett. 2011. « Moderate Alcohol Consumption during Adult Life, Drinking Patterns, and Breast Cancer Risk ». *JAMA* 306 (17): 1884-90.
- Cherbuin, N., et K. J. Anstey. 2012. « The Mediterranean Diet Is Not Related to Cognitive Change in a Large Prospective Investigation: The PATH Through Life Study ». *Am J Geriatr Psychiatry* 20 (7): 635-39.
- Cho, E., J. E. Lee, E. B. Rimm, C. S. Fuchs, et E. L. Giovannucci. 2012. « Alcohol Consumption and the Risk of Colon Cancer by Family History of Colorectal Cancer. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 95 (2): 413-19.
- Cho, S. S., L. Qi, G. C. Fahey, et D. M. Klurfeld. 2013. « Consumption of Cereal Fiber, Mixtures of Whole Grains and Bran, and Whole Grains and Risk Reduction in Type 2 Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease ». *Am J Clin Nutr* 98 (2): 594-619.
- Cho, Y. A., J. Kim, K. S. Park, S. Y. Lim, A. Shin, M. K. Sung, et J. Ro. 2010. « Effect of Dietary Soy Intake on Breast Cancer Risk according to Menopause and Hormone Receptor Status ». *Eur J Clin Nutr* 64 (9): 924-32.
- Chowdhury, R., S. Stevens, D. Gorman, A. Pan, S. Warnakula, S. Chowdhury, H. Ward, et al. 2012. « Association between Fish Consumption, Long Chain Omega-3 Fatty Acids, and Risk of Cerebrovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMJ (Clinical Research Ed)* 345: e6698.
- CIRC 2015. Consumption of red meat and processed meat. IARC Working Group. Lyon.
- Cooper, A. J., N. G. Forouhi, Z. Ye, B. Buijsse, L. Arriola, B. Balkau, A. Barricarte, et al. 2012. « Fruit and Vegetable Intake and Type 2 Diabetes: EPIC-InterAct Prospective Study and Meta-Analysis. » *European Journal of Clinical Nutrition* 66 (10): 1082-92.
- Cooper, A. J., S. J. Sharp, M. A. H. Lentjes, R. N. Luben, K.-T. Khaw, N. J. Wareham, et N. G. Forouhi. 2012. « A Prospective Study of the Association between Quantity and Variety of Fruit and Vegetable Intake and Incident Type 2 Diabetes. » *Diabetes Care* 35 (6): 1293-1300.
- Corley, J., J. M. Starr, G. McNeill, et I. J. Deary. 2013. « Do dietary patterns influence cognitive function in old age? » *International Psychogeriatrics* 25 (9): 1393-1407.
- Costanzo, S., A. Di Castelnuovo, M. B. Donati, L. Iacoviello, et G. de Gaetano. 2011. « Wine, Beer

- or Spirit Drinking in Relation to Fatal and Non-Fatal Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. » *European Journal of Epidemiology* 26 (11): 833-50.
- Cottet, V., M. Touvier, A. Fournier, M.S. Touillaud, L. Lafay, F. Clavel-Chapelon et M.C. Boutron-Ruault. 2009. « Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. » *Am J Epidemiol* 170 : 1257–1267.
- Couto, E., S. Sandin, M. Lof, G. Ursin, H. O. Adami, et E. Weiderpass. 2013. « Mediterranean Dietary Pattern and Risk of Breast Cancer ». *PLoS One* 8 (2): e55374.
- Cross, A. J., J. R. Pollock, et S. A. Bingham. 2003. « Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat ». *Cancer Res* 63 (10): 2358-60.
- Cross, A. J., et R. Sinha. 2004. « Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer ». *Environ Mol Mutagen* 44 (1): 44-55.
- Cross, A. J., L. M. Ferrucci, A. Risch, B. I. Graubard, M. H. Ward, Y. Park, A. R. Hollenbeck, A. Schatzkin, et R. Sinha. 2010. « A Large Prospective Study of Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: An Investigation of Potential Mechanisms Underlying This Association. » *Cancer Research* 70 (6): 2406-14.
- Crowe, F. L., A. W. Roddam, T. J. Key, P. N. Appleby, K. Overvad, M. U. Jakobsen, A. Tjønneland, et al. 2011. « Fruit and Vegetable Intake and Mortality from Ischaemic Heart Disease: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study. » *European Heart Journal* 32 (10): 1235-43.
- Cullmann, M., A. Hilding, et C.-G. Ostenson. 2012. « Alcohol Consumption and Risk of Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Development in a Swedish Population. » *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 29 (4): 441-52.
- CUP, Continuous update project. 2014. « Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer ». World cancer research fund international., 35 p.
- Dai, Q., X. O. Shu, H. Li, G. Yang, M. J. Shrubsole, H. Cai, B. Ji, et al. 2010. « Is Green Tea Drinking Associated with a Later Onset of Breast Cancer? » *Ann Epidemiol* 20 (1): 74-81.
- Dauchet, L., P. Amouyel, S. Hercberg, et J. Dallongeville. 2006. « Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies ». *The Journal of Nutrition* 136 (10): 2588-93.
- de Koning, L., V. S. Malik, E. B. Bass, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2011. « Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverage Consumption and Risk of Type 2 Diabetes in Men. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 93 (6): 1321-27.
- de Koning, L., V. S. Malik, M. D. Kellogg, E. B. Rimm, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2012. « Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease, and Biomarkers of Risk in Men. » *Circulation* 125 (14): 1735-41.
- de Koning Gans, J. M., C. S. P. M. Uiterwaal, Y. T. van der Schouw, Jolanda M. A. Boer, D. E. Grobbee, W. M. M. Verschuren, et J. W. J. Beulens. 2010. « Tea and Coffee Consumption and Cardiovascular Morbidity and Mortality. » *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30 (8): 1665-71.
- Demetriou, C. A., A. Hadjisavvas, M. A. Loizidou, G. Loucaides, I. Neophytou, S. Sieri, E. Kakouri, N. Middleton, P. Vineis, et K. Kyriacou. 2012. « The Mediterranean Dietary Pattern and Breast Cancer Risk in Greek-Cypriot Women: A Case-Control Study ». *BMC Cancer* 12: 113.
- de Munter, J. S., F. B. Hu, D. Spiegelman, M. Franz, et R. M. van Dam. 2007. « Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic

review ». *PLoS Med* 4 (8): e261.

- Dennis, J., D. Krewski, F. S. Cote, E. Fafard, J. Little, et P. Ghadirian. 2011. « Breast Cancer Risk in Relation to Alcohol Consumption and BRCA Gene Mutations--a Case-Only Study of Gene-Environment Interaction ». *Breast J* 17 (5): 477-84.
- De Stefani, E., A. L. Ronco, H. Deneo-Pellegrini, P. Boffetta, D. Aune, G. Acosta, P. Brennan, G. Ferro, et M. Mendilaharsu. 2010. « Dietary Patterns and Risk of Advanced Prostate Cancer: A Principal Component Analysis in Uruguay ». *Cancer Causes & Control: CCC* 21 (7): 1009-16.
- deVere White, R. W., A. Tsodikov, E. C. Stapp, S. E. Soares, H. Fujii, et R. M. Hackman. 2010. « Effects of a High Dose, Aglycone-Rich Soy Extract on Prostate-Specific Antigen and Serum Isoflavone Concentrations in Men with Localized Prostate Cancer ». *Nutr Cancer* 62 (8): 1036-43.
- Di Castelnuovo, A., S. Rotondo, L. Iacoviello, M. B. Donati, et G. De Gaetano. 2002. « Meta-Analysis of Wine and Beer Consumption in Relation to Vascular Risk ». *Circulation* 105 (24): 2836-44.
- Di Maso, M., R. Talamini, C. Bosetti, M. Montella, A. Zucchetto, M. Libra, E. Negri, et al. 2013. « Red Meat and Cancer Risk in a Network of Case-Control Studies Focusing on Cooking Practices ». *Ann Oncol* 24 (12): 3107-12.
- Ding, M., S. N. Bhupathiraju, A. Satija, R. M. van Dam, et F. B. Hu. 2014. "Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies." *Circulation* 129 (6):643-59.
- Discacciati, A., N. Orsini, S. O. Andersson, O. Andren, J. E. Johansson, C. S. Mantzoros, et A. Wolk. 2013. « Coffee Consumption and Risk of Localized, Advanced and Fatal Prostate Cancer: A Population-Based Prospective Study ». *Ann Oncol* 24 (7): 1912-18.
- Djousse, L., J. M. Gaziano, J. E. Buring, et I.-M. Lee. 2011. « Dietary Omega-3 Fatty Acids and Fish Consumption and Risk of Type 2 Diabetes. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 93 (1): 143-50.
- Djousse, L., A. Kamineneni, T. L. Nelson, M. Carnethon, D. Mozaffarian, D. Siscovick, et K. J. Mukamal. 2010. « Egg Consumption and Risk of Type 2 Diabetes in Older Adults. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 92 (2): 422-27.
- Dominianni, C., W. Y. Huang, S. Berndt, R. B. Hayes, et J. Ahn. 2013. « Prospective Study of the Relationship between Coffee and Tea with Colorectal Cancer Risk: The PLCO Cancer Screening Trial ». *Br J Cancer* 109 (5): 1352-59.
- Dong, J. Y., et L. Q. Qin. 2011. « Soy Isoflavones Consumption and Risk of Breast Cancer Incidence or Recurrence: A Meta-Analysis of Prospective Studies ». *Breast Cancer Res Treat* 125 (2): 315-23.
- Dong, J. Y., L. Zhang, K. He, et L. Q. Qin. 2011. « Dairy Consumption and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies ». *Breast Cancer Res Treat* 127 (1): 23-31.
- Doo, T., Y. Morimoto, A. Steinbrecher, L. N. Kolonel, et G. Maskarinec. 2014. « Coffee Intake and Risk of Type 2 Diabetes: The Multiethnic Cohort ». *Public Health Nutrition* 17 (6): 1328-36.
- Drogan, D., A. J. Sheldrick, M. Schutze, S. Knuppel, F. Andersohn, R. di Giuseppe, B. Herrmann, et al. 2012. « Alcohol Consumption, Genetic Variants in Alcohol Dehydrogenases, and Risk of Cardiovascular Diseases: A Prospective Study and Meta-Analysis. » *PLoS One* 7 (2): e32176.
- Egeberg, R., A. Olsen, S. Loft, J. Christensen, N. F. Johnsen, K. Overvad, et A. Tjønneland. 2010. « Intake of Wholegrain Products and Risk of Colorectal Cancers in the Diet, Cancer and

- Health Cohort Study. » *British Journal of Cancer* 103 (5): 730-34.
- Egeberg, R., A. Olsen, J. Christensen, N. F. Johnsen, S. Loft, K. Overvad, et A. Tjønneland. 2011. « Intake of Whole-Grain Products and Risk of Prostate Cancer among Men in the Danish Diet, Cancer and Health Cohort Study ». *Cancer Causes Control* 22 (8): 1133-39.
- Egeberg, R., A. Olsen, J. Christensen, J. Halkjaer, M. U. Jakobsen, K. Overvad, et A. Tjønneland. 2013. « Associations between Red Meat and Risks for Colon and Rectal Cancer Depend on the Type of Red Meat Consumed ». *J Nutr* 143 (4): 464-72.
- Eliassen, A. H., S. J. Hendrickson, L. A. Brinton, J. E. Buring, H. Campos, Q. Dai, J. F. Dorgan, et al. 2012. « Circulating Carotenoids and Risk of Breast Cancer: Pooled Analysis of Eight Prospective Studies ». *J Natl Cancer Inst* 104 (24): 1905-16.
- Emond, J. A., R. E. Patterson, P. M. Jardack, et L. Arab. 2013. « Using Doubly Labeled Water to Validate Associations between Sugar-Sweetened Beverage Intake and Body Mass among White and African-American Adults ». *Int J Obes (Lond)* 38 (4): 608-09.
- Erber, E., B. N. Hopping, A. Grandinetti, S.-Y. Park, L. N. Kolonel, et G. Maskarinec. 2010. « Dietary Patterns and Risk for Diabetes: The Multiethnic Cohort. » *Diabetes Care* 33 (3): 532-38.
- Esposito, K., C.-M. Kastorini, D. Panagiotakos, et D. Giugliano. 2010. « Prevention of Type 2 Diabetes by Dietary Patterns: A Systematic Review of Prospective Studies and Meta-Analysis ». *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 8 (6): 471-76.
- Estruch, R., E. Ros, J. Salas-Salvado, M.-I. Covas, D. Corella, F. Aros, E. Gomez-Gracia, et al. 2013. « Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet ». *The New England Journal of Medicine* 368 (14): 1279-90.
- Fagherazzi, G., A. Vilier, D. Saes Sartorelli, M. Lajous, B. Balkau, et F. Clavel-Chapelon. 2013. « Consumption of Artificially and Sugar-Sweetened Beverages and Incident Type 2 Diabetes in the Étude Epidémiologique Aupres Des Femmes de La Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 97 (3): 517-23.
- Fagherazzi, G., M. S. Touillaud, M-C Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon et I. Romieu. 2011. « No association between coffee, tea or caffeine consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study ». *Public Health Nutrition*: 14(7) : 1315–1320.
- Fagot-Campagna, A., I. Romon, S. Fosse, et C. Roudier. 2010. *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 12 p.
- Farina, E. K, D. P. Kiel, R. Roubenoff, E. J. Schaefer, L. A. Cupples, et K. L. Tucker. 2011. « Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study ». *American Journal of Clinical Nutrition* 93 (mai): 1142-51.
- Fedirko, V., I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Rota, L. Scotti, F. Islami, E. Negri, et al. 2011. « Alcohol Drinking and Colorectal Cancer Risk: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis of Published Studies. » *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22 (9): 1958-72.
- Ferrucci, L. M., R. Sinha, W.-Y. Huang, S. I. Berndt, H. A. Katki, R. E. Schoen, R. B. Hayes, et A. J. Cross. 2012. « Meat Consumption and the Risk of Incident Distal Colon and Rectal Adenoma. » *British Journal of Cancer* 106 (3): 608-16.
- Floegel, A., T. Pischon, M. M. Bergmann, B. Teucher, R. Kaaks, et H. Boeing. 2012. « Coffee Consumption and Risk of Chronic Disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition*

95 (4): 901-08.

- Ford, E. S., G. Zhao, J. Tsai, et C. Li. 2011. « Low-Risk Lifestyle Behaviors and All-Cause Mortality: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study ». *American Journal of Public Health* 101 (10): 1922-29.
- Fretts, A. M., B. V. Howard, B. McKnight, G. E. Duncan, S. A. A. Beresford, M. Mete, S. Eilat-Adar, Y. Zhang, et D. S. Siscovick. 2012. « Associations of Processed Meat and Unprocessed Red Meat Intake with Incident Diabetes: The Strong Heart Family Study. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 95 (3): 752-58.
- Fu, Z., S. Deming, A. Fair, M. Shrubsole, D. Wujcik, X. Shu, M. Kelley et W. Zheng. 2011. « Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study ». *Breast Cancer Res Treat* 129: 919–928.
- Fung, T. T., V. Malik, K. M. Rexrode, J. E. Manson, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2009. « Sweetened Beverage Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 89 (4): 1037-42.
- Fung, T. T., K. M. Rexrode, C. S. Berkey, J. E. Manson, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2009. « Mediterranean Diet and Incidence of and Mortality from Coronary Heart Disease and Stroke in Women ». *Circulation* 119 (8): 1093-1100.
- Fung, T. T., F. B. Hu, K. Wu, S. E. Chiuve, C. S. Fuchs, et E. Giovannucci. 2010. « The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diets and Colorectal Cancer. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 92 (6): 1429-35.
- Fung T.T., Chiuve S.E., McCullough M.L., Rexrode K.M., Logroscino G., Hu F.B. 2008. « Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women ». *Arch Intern Med.* 168(7): 713-20.
- Fung, T. T., F. B. Hu, M. Schulze, M. Aadahl, T.; Baars Aalbers L.; Rikkers, M. O., C. S. Fuchs, et E. Giovannucci. 2012. « A Dietary Pattern That Is Associated with C-Peptide and Risk of Colorectal Cancer in Women. » *Cancer Causes & Control: CCC* 23 (6): 959-65.
- Fung TT, Hu FB, Holmes MD, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, et al. 2006. « Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer ». *Int J Cancer*, 116: 116-21.
- Galeone, C., F. Turati, C. La Vecchia, et A. Tavani. 2010. « Coffee Consumption and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. » *Cancer Causes & Control: CCC* 21 (11): 1949-59.
- Gao, D., N. Ning, C. Wang, Y. Wang, Q. Li, Z. Meng, Y. Liu, et Q. Li. 2013. « Dairy Products Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis ». *PloS One* 8 (9): e73965.
- Gardener, H., C. B. Wright, Y. Gu, R. T. Avula, B. Boden-Albala, M. S. V. Elkind, R. L. Sacco, et N. Scarmeas. 2011. « Mediterranean-Style Diet and Risk of Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, and Vascular Death: The Northern Manhattan Study. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (6): 1458-64.
- Gardener, H., T. Rundek, M. Markert, C. B. Wright, M. S. Elkind, et R. L. Sacco. 2012. « Diet Soft Drink Consumption Is Associated with an Increased Risk of Vascular Events in the Northern Manhattan Study ». *Journal of General Internal Medicine* 27 (9): 1120-26.
- Genkinger, J. M., K. H. Makambi, J. R. Palmer, L. Rosenberg, et L. L. Adams-Campbell. 2013. « Consumption of Dairy and Meat in Relation to Breast Cancer Risk in the Black Women's Health Study ». *Cancer Causes Control* 24 (4): 675-84.
- Gerber, M., C. Astre, C. Ségala, M. Saintot, J. Scali, J. Simony-Lafontaine, J. Grenier, et H. Pujol. 1997. « Tumor Progression and Oxidant-Antioxidant Status ». *Cancer Letters* 114 (1-2):

211-14.

- Gerber M.J., Scali J.D., Michaud A., Durand M.D., Astre C.M., Dallongeville J., *et al.* 2000. « Profiles of a healthful diet and its relationship to biomarkers in a population sample from Mediterranean southern France. » *J Am Diet Assoc* 100: 1164.
- Geybels, M. S., B. A. Verhage, I. C. Arts, F. J. van Schooten, R. A. Goldbohm, et P. A. van den Brandt. 2013. « Dietary Flavonoid Intake, Black Tea Consumption, and Risk of Overall and Advanced Stage Prostate Cancer ». *Am J Epidemiol* 177 (12): 1388-98.
- Gierach, G. L., N. D. Freedman, A. Andaya, A. R. Hollenbeck, Y. Park, A. Schatzkin, et L. A. Brinton. 2012. « Coffee Intake and Breast Cancer Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort ». *Int J Cancer* 131 (2): 452-60.
- Greenberg, J. A., et B. Buijsse. 2013. « Habitual Chocolate Consumption May Increase Body Weight in a Dose-Response Manner ». *PLoS One* 8 (8): e70271.
- Gu, Y., J. A. Luchsinger, Y. Stern, et N. Scarmeas. 2010. « Mediterranean Diet, Inflammatory and Metabolic Biomarkers, and Risk of Alzheimer's Disease ». *J Alzheimers Dis* 22 (2): 483-92.
- Guenther P.M., Reedy J. et Krebs-Smith S.M. 2008. « Development of the Healthy Eating Index-2005 ». *J Am Diet Assoc* 108:1896
- Guenther P.M., Casavale K.O., Reedy J. et al. 2013. « Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010 ». *J Acad Nutr Diet* 113:569-580
- Hallstrom, H., L. Byberg, A. Glynn, E. Warensjo Lemming, A. Wolk, et K. Michaelsson. 2013. « Long-term Coffee Consumption in Relation to Fracture Risk and Bone Mineral Density in Women ». *American Journal of Epidemiology* 178 (6): 898-909.
- Hardin, J., I. Cheng, et J. S. Witte. 2011. « Impact of Consumption of Vegetable, Fruit, Grain, and High Glycemic Index Foods on Aggressive Prostate Cancer Risk ». *Nutr Cancer* 63 (6): 860-72.
- Hayashino, Y., S. Fukuhara, T. Okamura, T. Tanaka, et H. Ueshima. 2011. « High Oolong Tea Consumption Predicts Future Risk of Diabetes among Japanese Male Workers: A Prospective Cohort Study. » *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 28 (7): 805-10.
- He, F. J., C. A. Nowson, M. Lucas, et G. A. MacGregor. 2007. « Increased Consumption of Fruit and Vegetables Is Related to a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: Meta-Analysis of Cohort Studies ». *Journal of Human Hypertension* 21 (9): 717-28.
- Hill, A. B. 1965. « The Environment and Disease : Association or Causation ? » *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58 (mai): 295-300.
- Hirvonen, T., J. Virtamo, P. Korhonen, D. Albanes, et P. Pietinen. 2000. « Intake of Flavonoids, Carotenoids, Vitamins C and E, and Risk of Stroke in Male Smokers ». *Stroke : a Journal of Cerebral Circulation* 31 (10): 2301-06.
- Hjartaker, A., M. Thoresen, D. Engeset, et E. Lund. 2010. « Dairy Consumption and Calcium Intake and Risk of Breast Cancer in a Prospective Cohort: The Norwegian Women and Cancer Study ». *Cancer Causes Control* 21 (11): 1875-85.
- Hjellvik, V., A. Tverdal, et H. Strom. 2011. « Boiled Coffee Intake and Subsequent Risk for Type 2 Diabetes. » *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 22 (3): 418-21.
- Hoevenaer-Blom, M., A. C. J. Nooyens, D. Kromhout, A. M. Spijkerman, J. W. J. Beulens, Y. T. Chiang, B. Bueno-de-Mesquita, et W. M. M. Verschuren. 2012. « Mediterranean Style Diet and 12-Year Incidence of Cardiovascular Diseases: The EPIC-NL Cohort Study ». *PLoS One* 7 (9): e45458.

- Hoffman R. et Gerber M. 2013. « Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: A critical appraisal. » *Nut. Rev* 71(9): 573–584.
- Hollman, P. C. H., A. Geelen, et D. Kromhout. 2010. « Dietary Flavonol Intake May Lower Stroke Risk in Men and Women. » *The Journal of Nutrition* 140 (3): 600-04.
- Hu, E. A., A. Pan, V. Malik, et Q. Sun. 2012. « White Rice Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Meta-Analysis and Systematic Review. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 344: e1454.
- Huang, T. L., P. P. Zandi, K. L. Tucker, A. L. Fitzpatrick, L. H. Kuller, L. P. Fried, G. L. Burke, et M. C. Carlson. 2005. « Benefits of Fatty Fish on Dementia Risk Are Stronger for Those without APOE epsilon4 ». *Neurology* 65 (9): 1409-14.
- Hutchinson, J., M. A. Lentjes, D. C. Greenwood, V. J. Burley, J. E. Cade, C. L. Cleghorn, D. E. Threapleton, et al. 2012. « Vitamin C Intake from Diary Recordings and Risk of Breast Cancer in the UK Dietary Cohort Consortium ». *Eur J Clin Nutr* 66 (5): 561-68.
- INCa. 2009. *Nutrition et prévention des cancers: Des connaissances scientifiques aux recommandations*. Boulogne-Billancourt: INCa. 50 p.
- INCa. 2014. *Les cancers en France en 2013. État des lieux et des connaissances*. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer. 256 p.
- INCa. 2015. *Nutrition et prévention primaire des cancers: Actualisation des données scientifiques*. Inserm. *Cancer et environnement*. Paris: Inserm. 889 p.
- InterAct Consortium. 2012. « Tea Consumption and Incidence of Type 2 Diabetes in Europe: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. » *PLoS One* 7 (5): e36910.
- InterAct Consortium. 2013. « Consumption of Sweet Beverages and Type 2 Diabetes Incidence in European Adults: Results from EPIC-InterAct ». *Diabetologia* 56 (7): 1520-30.
- InterAct Consortium. 2014. « Adherence to Predefined Dietary Patterns and Incident Type 2 Diabetes in European Populations: EPIC-InterAct Study ». *Diabetologia* 57 (2): 321-33.
- Jackson, M., M. Tulloch-Reid, S. Walker, N. McFarlane-Anderson, F. Bennett, D. Francis, et K. Coard. 2013. « Dietary Patterns as Predictors of Prostate Cancer in Jamaican Men ». *Nutrition and Cancer* 65 (3): 367-74.
- Jackson, P. A., M. E. Deary, J. L. Reay, A. B. Scholey, et D. O. Kennedy. 2012. « No Effect of 12 Weeks' Supplementation with 1 G DHA-Rich or EPA-Rich Fish Oil on Cognitive Function or Mood in Healthy Young Adults Aged 18-35 Years ». *Br J Nutr* 107 (8): 1232-43.
- Jacobs, D. R., Jr., C. Hohe, J. Mursu, K. Robien, et A. R. Folsom. 2010. « Whole Grain Intake, Incident Hip Fracture and Presumed Frailty in the Iowa Women's Health Study ». *Br J Nutr* 104 (10): 1537-43.
- Jacobs S., Harmon B.E., Boushey C.J., Morimoto Y., Wilkens L.R., Le Marchand L., Kröger J., Schulze M.B., Kolonel L.N., Maskarinec G. 2015. « A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. » *Diabetologia* 58: 98-112.
- Jakobsen, M. U., K. M. Due, C. Dethlefsen, J. Halkjaer, C. Holst, N. G. Forouhi, A. Tjønneland, et al. 2012. « Fish Consumption Does Not Prevent Increase in Waist Circumference in European Women and Men ». *Br J Nutr* 108 (5): 924-31.
- Jakobsen, M. U., C. Dethlefsen, K. M. Due, A. M. May, D. Romaguera, A. C. Vergnaud, T. Norat, et al. 2013. « Fish Consumption and Subsequent Change in Body Weight in European Women and Men ». *Br J Nutr* 109 (2): 353-62.
- Jakszyn, P. G., N. E. Allen, L. Lujan-Barroso, C. A. Gonzalez, T. J. Key, A. Fonseca-Nunes, A. Tjønneland, et al. 2012. « Nitrosamines and Heme Iron and Risk of Prostate Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ». *Cancer Epidemiol*

Biomarkers Prev 21 (3): 547-51.

- Jiang, W., Y. Wu et X. Jiang. 2013. « Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: An updated dose–response meta-analysis of 37 published studies ». *Gynecologic Oncology* 129 : 620-629
- John, E. M., M. C. Stern, R. Sinha, et J. Koo. 2011. « Meat Consumption, Cooking Practices, Meat Mutagens, and Risk of Prostate Cancer ». *Nutr Cancer* 63 (4): 525-37.
- Joosen, A. M., G. G. Kuhnle, S. M. Aspinall, T. M. Barrow, E. Lecommandeur, A. Azqueta, A. R. Collins, et S. A. Bingham. 2009. « Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage ». *Carcinogenesis* 30 (8): 1402-7.
- Joosten, M. M., S. E. Chiuve, K. J. Mukamal, F. B. Hu, H. F. J. Hendriks, et Eric B. Rimm. 2011. « Changes in Alcohol Consumption and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes in Men. » *Diabetes* 60 (1): 74-79.
- Joosten, M. M., D. E. Grobbee, D. L. van der A, W. M. M. Verschuren, H. F. J. Hendriks, et J. W. J. Beulens. 2010. « Combined Effect of Alcohol Consumption and Lifestyle Behaviors on Risk of Type 2 Diabetes. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 91 (6): 1777-83.
- Joshi, A. D., R. Corral, C. Catsburg, J. P. Lewinger, J. Koo, E. M. John, S. A. Ingles, et M. C. Stern. 2012. « Red Meat and Poultry, Cooking Practices, Genetic Susceptibility and Risk of Prostate Cancer: Results from a Multiethnic Case-Control Study ». *Carcinogenesis* 33 (11): 2108-18.
- Joshi, A. D., E. M. John, J. Koo, S. A. Ingles, et M. C. Stern. 2012. « Fish Intake, Cooking Practices, and Risk of Prostate Cancer: Results from a Multi-Ethnic Case-Control Study ». *Cancer Causes Control* 23 (3): 405-20.
- Joshiyura, K. J., H. C. Hung, T. Y. Li, F. B. Hu, E. B. Rimm, M. J. Stampfer, G. Colditz, et W. C. Willett. 2009. « Intakes of Fruits, Vegetables and Carbohydrate and the Risk of CVD ». *Public Health Nutrition* 12 (1): 115-21.
- Julin, B., A. Wolk, L. Bergkvist, M. Bottai, et A. Akesson. 2012. « Dietary Cadmium Exposure and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Population-Based Prospective Cohort Study ». *Cancer Res* 72 (6): 1459-66.
- Jung, S., D. Spiegelman, L. Baglietto, L. Bernstein, D. A. Boggs, P. A. van den Brandt, J. E. Buring, et al. 2013. « Fruit and Vegetable Intake and Risk of Breast Cancer by Hormone Receptor Status ». *J Natl Cancer Inst* 105 (3): 219-36.
- Kabat, G. C., A. J. Cross, Y. Park, A. Schatzkin, A. R. Hollenbeck, T. E. Rohan, et R. Sinha. 2010. « Intakes of Dietary Iron and Heme-Iron and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study ». *Am J Clin Nutr* 92 (6): 1478-83.
- Kabat, G. C., M. Kim, J. M. Shikany, A. K. Rodgers, J. Wactawski-Wende, D. Lane, L. Powell, et al. 2010. « Alcohol Consumption and Risk of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast in a Cohort of Postmenopausal Women ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 (8): 2066-72.
- Kabat, G. C., M. Kim, A. I. Phipps, C. I. Li, C. R. Messina, J. Wactawski-Wende, L. Kuller, et al. 2011. « Smoking and Alcohol Consumption in Relation to Risk of Triple-Negative Breast Cancer in a Cohort of Postmenopausal Women ». *Cancer Causes Control* 22 (5): 775-83.
- Kaushik, M., D. Mozaffarian, D. Spiegelman, J. E. Manson, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2009. « Long-Chain Omega-3 Fatty Acids, Fish Intake, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 90 (3): 613-20.
- Kaushik, S., J. J. Wang, T. Y. Wong, V. Flood, A. Barclay, J. Brand-Miller, et P. Mitchell. 2009. « Glycemic Index, Retinal Vascular Caliber, and Stroke Mortality ». *Stroke; a Journal of*

Cerebral Circulation 40 (1): 206-12.

- Kawai, M., Y. Minami, M. Kakizaki, Y. Kakugawa, Y. Nishino, A. Fukao, I. Tsuji, et N. Ohuchi. 2011. « Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Japanese Women: The Miyagi Cohort Study ». *Breast Cancer Res Treat* 128 (3): 817-25.
- Keller, A., B. L. Heitmann, et N. Olsen. 2015. « Sugar-Sweetened Beverages, Vascular Risk Factors and Events: A Systematic Literature Review ». *Public Health Nutrition* 18 (7): 1145-54.
- Kelsay, J. L., K. M. Behall, et E. S. Prather. 1978. « Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects I. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen, and fat ». *Am J Clin Nutr* 31 (7): 1149-53.
- Kennedy E.T., Ohls J., Carlson S. et Fleming K. 1995. « The Healthy Eating Index: design and applications ». *J Am Diet Assoc* 95:1103.
- Kesse-Guyot, E., H. Amieva, K. Castetbon, A. Henegar, M. Ferry, C. Jeandel, S. Hercberg, et P. Galan. 2011. « Adherence to Nutritional Recommendations and Subsequent Cognitive Performance: Findings From the Prospective Supplementation With Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (Su.vi.max 2) Study ». *American Journal of Clinical Nutrition* 93 (1): 200-10.
- Kesse-Guyot, E., S. Peneau, M. Ferry, C. Jeandel, S. Hercberg, et P. Galan. 2011. « Thirteen-Year Prospective Study between Fish Consumption, Long-Chain N-3 Fatty Acids Intakes and Cognitive Function ». *J Nutr Health Aging* 15 (2): 115-20.
- Kesse-Guyot, E., V. A. Andreeva, C. Jeandel, M. Ferry, S. Hercberg, et P. Galan. 2012. « A Healthy Dietary Pattern at Midlife Is Associated with Subsequent Cognitive Performance ». *J Nutr* 142 (5): 909-15.
- Kesse-Guyot, E., V. A. Andreeva, C. Lassale, M. Ferry, C. Jeandel, S. Hercberg, et P. Galan. 2013. « Mediterranean Diet and Cognitive Function: A French Study ». *Am J Clin Nutr* 97 (2): 369-76.
- Kim, B., Y. Nam, J. Kim, H. Choi, et C. Won. 2012. « Coffee Consumption and Stroke Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies ». *Korean Journal of Family Medicine* 33 (6): 356-65.
- Kirsh, V. A., U. Peters, S. T. Mayne, A. F. Subar, N. Chatterjee, C. C. Johnson, R. B. Hayes, et Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. 2007. « Prospective Study of Fruit and Vegetable Intake and Risk of Prostate Cancer ». *Journal of the National Cancer Institute* 99 (15): 1200-09.
- Klein, E. A., I. M. Thompson Jr., C. M. Tangen, J. J. Crowley, M. S. Lucia, P. J. Goodman, L. M. Minasian, et al. 2011. « Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) ». *JAMA* 306 (14): 1549-56.
- Kochar, J., J. M. Gaziano, et L. Djousse. 2010. « Nut Consumption and Risk of Type II Diabetes in the Physicians' Health Study. ». *European Journal of Clinical Nutrition* 64 (1): 75-79.
- Kokubo, Y., H. Iso, I. Saito, K. Yamagishi, H. Yatsuya, J. Ishihara, M. Inoue, et S. Tsugane. 2013. « The Impact of Green Tea and Coffee Consumption on the Reduced Risk of Stroke Incidence in Japanese Population: The Japan Public Health Center-Based Study Cohort ». *Stroke* 44 (5): 1369-74.
- Kubo, J. T., M. L. Stefanick, J. Robbins, J. Wactawski-Wende, M. R. Cullen, M. Freiberg, et M. Desai. 2013. « Preference for wine is associated with lower hip fracture incidence in postmenopausal women ». *BMC Womens Health* (septembre): 13-36.
- Kühn, T., B. Teucher, R. Kaaks, H. Boeing, C. Weikert, et B. Buijsse. 2013. « Fish Consumption

- and the Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the German Arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Germany) ». *Br J Nutr* 110 (6): 1118-25.
- Kurahashi, N., M. Inoue, M. Iwasaki, S. Sasazuki, And S. Tsugane, et Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 2008. « Dairy Product, Saturated Fatty Acid, and Calcium Intake and Prostate Cancer in a Prospective Cohort of Japanese Men ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 17 (4): 930-37.
- Kushi L.H., Lenart E.B. et Willett W.C. 1995 « Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 1. Plant foods and dairy products ». *Am J Clin Nutr* 61: 1407S-1415S.
- Kyro, C., G. Skeie, S. Loft, R. Landberg, J. Christensen, E. Lund, L. M. Nilsson, Palmqvist, A. Tjonneland, et A. Olsen. 2013. « Intake of Whole Grains from Different Cereal and Food Sources and Incidence of Colorectal Cancer in the Scandinavian HELGA Cohort ». *Cancer Causes Control* 24 (7): 1363-74.
- Laake, I., M. H. Carlsen, J. I. Pedersen, E. Weiderpass, R. Selmer, B. Kirkhus, I. Thune, et M. B. Veierod. 2013. « Intake of Trans Fatty Acids from Partially Hydrogenated Vegetable and Fish Oils and Ruminant Fat in Relation to Cancer Risk ». *Int J Cancer* 132 (6): 1389-1403.
- Laaksonen, M. A., P. Knekt, H. Rissanen, T. Harkanen, E. Virtala, J. Marniemi, A. Aromaa, M. Heliövaara, et A. Reunanen. 2010. « The Relative Importance of Modifiable Potential Risk Factors of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Two Cohorts. » *European Journal of Epidemiology* 25 (2): 115-24.
- Lafay, L., A. Basdevant, M. A. Charles, M. Vray, B. Balkau, J. M. Borys, E. Eschwege, et M. Romon. 1997. « Determinants and Nature of Dietary Underreporting in a Free-Living Population: The Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) Study ». *Int J Obes Relat Metab Disord* 21 (7): 567-73.
- Lafay, L., L. Mennen, A. Basdevant, M. A. Charles, J. M. Borys, E. Eschwege, et M. Romon. 2000. « Does Energy Intake Underreporting Involve All Kinds of Food or Only Specific Food Items? Results from the Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) Study ». *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (11): 1500-06.
- Lajous, M., L. Tondeur, G. Fagherazzi, B. de Lauzon-Guillain, M.-C. Boutron-Ruault, et F. Clavel-Chapelon. 2012. « Processed and Unprocessed Red Meat Consumption and Incident Type 2 Diabetes among French Women. » *Diabetes Care* 35 (1): 128-30.
- Lajous, M., W. C. Willett, J. Robins, J. G. Young, E. Rimm, D. Mozaffarian, et M. A. Heman. 2013. « Changes in Fish Consumption in Midlife and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women ». *Am J Epidemiol* 178 (3): 382-91.
- Lamprecht, S. A., et M. Lipkin. 2001. « Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis ». *Ann N Y Acad Sci* 952 (décembre): 73-87.
- Larsson, S. C., L. Bergkvist, et A. Wolk. 2005. « Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women ». *Jama* 293 (1): 86-9.
- Larsson, S. C., S. Mannisto, M. J. Virtanen, J. Kontto, D. Albanes, et J. Virtamo. 2009. « Dietary Fiber and Fiber-Rich Food Intake in Relation to Risk of Stroke in Male Smokers ». *European Journal of Clinical Nutrition* 63 (8): 1016-24.
- Larsson, S.C., et N. Orsini. 2011. « Coffee Consumption and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. » *American Journal of Epidemiology* 174 (9): 993-1001.

- Larsson, S. C., J. Virtamo, et A. Wolk. 2012. « Dairy Consumption and Risk of Stroke in Swedish Women and Men. » *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 43 (7): 1775-80.
- Larsson, S. C., J. Virtamo, et A. Wolk. 2013a. « Black Tea Consumption and Risk of Stroke in Women and Men ». *Annals of Epidemiology* 23 (3): 157-60.
- Larsson, S. C., J. Virtamo, et A. Wolk. 2013b. « Total and Specific Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Stroke: A Prospective Study ». *Atherosclerosis* 227 (1): 147-52.
- Lassale, C., L. Fezeu, V. A. Andreeva, S. Hercberg, A. P. Kengne, S. Czernichow, et E. Kesse-Guyot. 2012. « Association between Dietary Scores and 13-Year Weight Change and Obesity Risk in a French Prospective Cohort ». *Int J Obes (Lond)* 36 (11): 1455-62.
- Lee, L. K., S. Shahar, A.-V. Chin, et N. Aini Mohd Yusoff. 2013. « Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». *Psychopharmacology* 225 (3): 605-12.
- Li, J., W. P. Koh, A. Z. Jin, J. M. Yuan, M. C. Yu, et L. M. Butler. 2013. « Calcium Intake Is Not Related to Breast Cancer Risk among Singapore Chinese Women ». *Int J Cancer* 133 (3): 680-86.
- Li, Y., C. Zhou, X. Zhou, et L. Li. 2013. « Egg Consumption and Risk of Cardiovascular Diseases and Diabetes: A Meta-Analysis ». *Atherosclerosis* 229 (2): 524-30.
- Li, Q., M. Kakizaki, Y. Sugawara, Y. Tomata, T. Watanabe, Y. Nishino et I. Tsuji. 2013. « Coffee consumption and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study ». *British Journal of Cancer* : 108, 2381 – 2389.
- Linos, E., W. C. Willett, E. Cho, et L. Frazier. 2010. « Adolescent Diet in Relation to Breast Cancer Risk among Premenopausal Women ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 (3): 689-96.
- Lin, Y.-W., Z.-H. Hu, X. Wang, Q.-Q. Mao, J. Qin, X.-Y. Zheng, et L.-P. Xie. 2014. « Tea Consumption and Prostate Cancer: An Updated Meta-Analysis ». *World Journal of Surgical Oncology* 12: 38.
- Lipkin, M., B. Reddy, H. Newmark, et S. A. Lamprecht. 1999. « Dietary factors in human colorectal cancer ». *Annu Rev Nutr* 19: 545-86.
- Lopez-Garcia, E., F. Rodriguez-Artalejo, K. M. Rexrode, G. Logroscino, F. B. Hu, et R. M. van Dam. 2009. « Coffee Consumption and Risk of Stroke in Women ». *Circulation* 119 (8): 1116-23.
- Luo, J., Y. T. Gao, W. H. Chow, X. O. Shu, H. Li, G. Yang, Q. Cai, et al. 2010. « Urinary Polyphenols and Breast Cancer Risk: Results from the Shanghai Women's Health Study ». *Breast Cancer Res Treat* 120 (3): 693-702.
- Magalhaes, B., B. Peleteiro, et N. Lunet. 2012. « Dietary Patterns and Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. » *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 21 (1): 15-23.
- Maillard, V., K. Kuriki, B. Lefebvre, M. C. Boutron-Ruault, G. M. Lenoir, V. Joulin, F. Clavel-Chapelon, et V. Chajes. 2010. « Serum Carotenoid, Tocopherol and Retinol Concentrations and Breast Cancer Risk in the E3N-EPIC Study ». *Int J Cancer* 127 (5): 1188-96.
- Major, J. M., A. J. Cross, J. L. Watters, A. R. Hollenbeck, B. I. Graubard, et R. Sinha. 2011. « Patterns of Meat Intake and Risk of Prostate Cancer among African-Americans in a Large Prospective Study ». *Cancer Causes Control* 22 (12): 1691-98.
- Makambi, K. H., T. Agurs-Collins, M. Bright-Ghebry, L. Rosenberg, J. R. Palmer, et L. L. Adams-Campbell. 2011. « Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Adenomas: The Black Women's Health Study. » *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of*

the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 20 (5): 818-25.

- Malik, V. S., B. M. Abdallah, G. A. Bray, J.-P. Despres, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2010. « Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. » *Diabetes Care* 33 (11): 2477-83.
- Malik, V. S., Q. Sun, R. M. Abreu, E. B. Rimm, W. C. Willett, B. Rosner, et F. B. Hu. 2011. « Adolescent Dairy Product Consumption and Risk of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Women. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (3): 854-61.
- Malik, V. S., T. T. Fung, R. M. van Dam, E. B. Rimm, B. Rosner, et F. B. Hu. 2012. « Dietary Patterns during Adolescence and Risk of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Women ». *Diabetes Care* 35 (1): 12-18.
- Malik, V. S., A. Pan, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2013. « Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Am J Clin Nutr* 98 (4): 1084-1102.
- Mannisto, S., J. Kontto, M. Kataja-Tuomola, D. Albanes, et J. Virtamo. 2010. « High Processed Meat Consumption Is a Risk Factor of Type 2 Diabetes in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. » *The British Journal of Nutrition* 103 (12): 1817-22.
- Margolis, K. L., F. Wei, I. H. Chan, B. V. Ayub, S. Aaltomaa, J. E. Abell, Y. Abousleimane, L. S. Acree, J. M. Shikany, et L. F. Tinker. 2011. « A Diet High in Low-Fat Dairy Products Lowers Diabetes Risk in Postmenopausal Women. » *The Journal of Nutrition* 141 (11): 1969-74.
- Martinez-Gonzalez, M. A., M. Bes-Rastrollo, L. Serra-Majem, D. Lairon, R. Estruch, et A. Trichopoulou. 2009. « Mediterranean Food Pattern and the Primary Prevention of Chronic Disease: Recent Developments ». *Nutrition Reviews* 67 Suppl 1 (mai): 111-16.
- Martinez-Gonzalez, M. A., M. Garcia-Lopez, M. Bes-Rastrollo, E. Toledo, E. H. Martinez-Lapiscina, M. Delgado-Rodriguez, Z. Vazquez, S. Benito, et J. J. Beunza. 2011. « Mediterranean Diet and the Incidence of Cardiovascular Disease: A Spanish Cohort. » *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD* 21 (4): 237-44.
- McCullough M.L., Feskanich D., Stampfer M.J. Giovannucci E.L., Rimm E.B., Hu F.B. et al. 2002. « Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance ». *Am J Clin Nutr* 76: 1261-71.
- McCullough M.L., Feskanich D., Stampfer M.J. Giovannucci E.L., Rimm E.B., Hu F.B. et al. 2002. « Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance ». *Am J Clin Nutr* 76: 1261-71.
- McMillan, L., L. Owen, M. Kras, et A. Scholey. 2011. « Behavioural Effects of a 10-Day Mediterranean Diet. Results from a Pilot Study Evaluating Mood and Cognitive Performance ». *Appetite* 56 (1): 143-47.
- Mekary, R. A., E. B. Rimm, E. Giovannucci, M. J. Stampfer, W. C. Willett, D. S. Ludwig, et F. B. Hu. 2011. « Joint Association of Glycemic Load and Alcohol Intake with Type 2 Diabetes Incidence in Women. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (6): 1525-32.
- Meyer, F., P. Galan, P. Douville, I. Bairati, P. KEGLE, S. Bertrais, C. Estaquio, et S. Hercberg. 2005. « Antioxidant Vitamin and Mineral Supplementation and Prostate Cancer Prevention in the SU.VI.MAX Trial ». *Int J Cancer* 116 (2): 182-86.
- Meyer, K. A., L. H. Kushi, D. R. Jacobs, et A. R. Folsom. 2001. « Dietary Fat and Incidence of Type 2 Diabetes in Older Iowa Women ». *Diabetes Care* 24 (9): 1528-35.
- Michaëlsson, K., A. Wolk, S. Langenskiöld, S. Basu, E. Warensjö Lemming, H. Melhus, et L. Byberg. 2014. « Milk Intake and Risk of Mortality and Fractures in Women and Men: Cohort

- Studies ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 349: g6015.
- Micha, R., S. K. Wallace, et D. Mozaffarian. 2010. « Red and Processed Meat Consumption and Risk of Incident Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Circulation* 121 (21): 2271-83.
- Miller, P. E.; Cross, A. J.; Subar, A. F.; Krebs-Smith, S. M.; Park, Y.; Powell-Wiley, T.; Hollenbeck, A.; Reedy, J. 2013. « Comparison of 4 Established DASH Diet Indexes: Examining Associations of Index Scores and Colorectal Cancer ». *Am J Clin Nutr* 98 (3): 794-803.
- Misirli, G., V. Benetou, P. Lagiou, C. Bamia, D. Trichopoulos, et A. Trichopoulou. 2012. « Relation of the Traditional Mediterranean Diet to Cerebrovascular Disease in a Mediterranean Population ». *American Journal of Epidemiology* 176 (12): 1185-92.
- Montonen, J., R. Järvinen, M. Heliövaara, A. Reunanen, A. Aromaa, et P. Knekt. 2005. « Food Consumption and the Incidence of Type II Diabetes Mellitus ». *European Journal of Clinical Nutrition* 59 (3): 441-48.
- Mordukhovich, I., P. Rossner Jr., M. B. Terry, R. Santella, Y. J. Zhang, H. Hibshoosh, L. Memeo, et al. 2010. « Associations between Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Related Exposures and p53 Mutations in Breast Tumors ». *Environ Health Perspect* 118 (4): 511-18.
- Morimoto, Y., A. Steinbrecher, L. N. Kolonel, et G. Maskarinec. 2011. « Soy Consumption Is Not Protective against Diabetes in Hawaii: The Multiethnic Cohort. » *European Journal of Clinical Nutrition* 65 (2): 279-82.
- Mostofsky, E., M. S. Rice, E. B. Bass, et M. A. Mittleman. 2012. « Habitual Coffee Consumption and Risk of Heart Failure: A Dose-Response Meta-Analysis. » *Circulation. Heart Failure* 5 (4): 401-5.
- Mozaffarian, D., T.Hao, E. B. Rimm, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2011. « Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men ». *The New England Journal of Medicine* 364 (25): 2392-2404.
- Muller, D. C., G. Severi, L. Baglietto, K. Krishnan, D. R. English, J. L. Hopper, et G. G. Giles. 2009. « Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (11): 3126-29.
- Muraki, I., F. Imamura, J. E. Manson, F. B. HU, W. C. Willett, R. M. van Dam, et Q. Sun. 2013. « Fruit Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Results from Three Prospective Longitudinal Cohort Studies ». *Bmj* 347: f5001.
- Murphy, K., G. Crichton, J. Bryan, et J. Hodgson. 2013. « Level of adherence to a mediterranean diet and relationship with cognitive function in an australian sample ». *Annals of Nutrition and Metabolism* 63: 311-311.
- Mursu, J., J. K. Virtanen, T.-P. Tuomainen, T. Nurmi, et S. Voutilainen. 2014. « Intake of Fruit, Berries, and Vegetables and Risk of Type 2 Diabetes in Finnish Men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 99 (2): 328-33.
- Nagura, J., H. Iso, Y. Watanabe, K. Maruyama, C. Date, H. Toyoshima, A. Yamamoto, et al. 2009. « Fruit, Vegetable and Bean Intake and Mortality from Cardiovascular Disease among Japanese Men and Women: The JACC Study ». *The British Journal of Nutrition* 102 (2): 285-92.
- Nanri, A., T. Mizoue, Y. Takahashi, K. Kirii, M. Inoue, M. Noda, et S. Tsugane. 2010. « Soy Product and Isoflavone Intakes Are Associated with a Lower Risk of Type 2 Diabetes in Overweight Japanese Women. » *The Journal of Nutrition* 140 (3): 580-86.
- Nilsson, A., J. Tovar, M. Johansson, K. Radeborg, et I. Bjorck. 2013. « A diet based on multiple

- functional concepts improves cognitive performance in healthy subjects ». *Nutrition & Metabolism* 10 (49).
- Nooyens, A. C., H. B. Bueno-de-Mesquita, M. P. van Boxtel, B. M. van Gelder, H. Verhagen, et W. M. Verschuren. 2011. « Fruit and Vegetable Intake and Cognitive Decline in Middle-Aged Men and Women: The Doetinchem Cohort Study ». *Br J Nutr* 106 (5): 752-61.
- Norat, T., et E. Riboli. 2003. « Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence ». *Eur J Clin Nutr* 57 (1): 1-17.
- Noto, H., A. Goto, T. Tsujimoto, et M. Noda. 2013. « Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies ». *PloS One* 8 (1): e55030.
- Oba, S., C. Nagata, K. Nakamura, K. Fujii, T. Kawachi, N. Takatsuka, et H. Shimizu. 2010. « Consumption of Coffee, Green Tea, Oolong Tea, Black Tea, Chocolate Snacks and the Caffeine Content in Relation to Risk of Diabetes in Japanese Men and Women. » *The British Journal of Nutrition* 103 (3): 453-59.
- ObEpi-Roche. 2012. *ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids*. ObEpi. 60 p.
- Odegaard, A. O.; Koh, W. P.; Yuan, J. M. 2013. « Combined Lifestyle Factors and Risk of Incident Colorectal Cancer in a Chinese Population ». *Cancer Prev Res (Phila)* 6 (4): 360-67.
- O'Keefe, J. H., S. K. Bhatti, H. R. Patil, J. J. DiNicolantonio, S. C. Lucan, et C. J. Lavie. 2013. « Effects of Habitual Coffee Consumption on Cardiometabolic Disease, Cardiovascular Health, and All-Cause Mortality ». *J Am Coll Cardiol* 62 (12): 1043-51.
- Ollberding, N. J., L. R. Wilkens, B. E. Henderson, L. N. Kolonel, et L. Le Marchand. 2012. « Meat Consumption, Heterocyclic Amines and Colorectal Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 131 (7): 1125-33.
- Opie, R. S., R. A. Ralston, et K. Z. Walker. 2013. « Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: a systematic review ». *Nutrition & Dietetics* 70 (3): 206-17.
- Oude Griep, L. M., J. M. Geleijnse, D. Kromhout, M. C. Ocke, et W. M. M. Verschuren. 2010. « Raw and Processed Fruit and Vegetable Consumption and 10-Year Coronary Heart Disease Incidence in a Population-Based Cohort Study in the Netherlands. » *PloS One* 5 (10): e13609.
- Oude Griep, L. M., W. M. M. Verschuren, D. Kromhout, M. C. Ocke, et J. M. Geleijnse. 2011a. « Colors of Fruit and Vegetables and 10-Year Incidence of Stroke. » *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 42 (11): 3190-95.
- Oude Griep, L. M., W. M. Verschuren, D. Kromhout, M. C. Ocke, et J. M. Geleijnse. 2011b. « Colours of Fruit and Vegetables and 10-Year Incidence of CHD ». *The British Journal of Nutrition* 106 (10): 1562-69.
- Ozawa, M.; Ninomiya, T.; Ohara, T.; Doi, Y.; Uchida, K.; Shirota, T.; Yonemoto, K.; Kitazono, T.; Kiyohara, Y. 2013. « Dietary Patterns and Risk of Dementia in an Elderly Japanese Population: The Hisayama Study ». *Am J Clin Nutr* 97 (5): 1076-82.
- Pala, V., S. Sieri, F. Berrino, P. Vineis, C. Sacerdote, D. Palli, G. Masala, et al. 2011. « Yogurt Consumption and Risk of Colorectal Cancer in the Italian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 129 (11): 2712-19.
- Pan, A., Q. Sun, A. M. Bernstein, M. B. Andersen, J. E. Abell, W. C. Beam, et F. B. Hu. 2011. « Red Meat Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: 3 Cohorts of US Adults and an

- Updated Meta-Analysis. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (4): 1088-96.
- Pan, A., V. S. Malik, T. Hao, W. C. Willett, D. Mozaffarian, et F. B. Hu. 2013. « Changes in Water and Beverage Intake and Long-Term Weight Changes: Results from Three Prospective Cohort Studies ». *Int J Obes (Lond)* 37 (10): 1378-85.
- Pan, A., Q. Sun, A. M. Bernstein, J. E. Manson, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2013. « Changes in Red Meat Consumption and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Three Cohorts of US Men and Women ». *JAMA Intern Med* 173 (14): 1328-35.
- Pan, A., Q. Sun, J. E. Manson, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2013. « Walnut Consumption Is Associated with Lower Risk of Type 2 Diabetes in Women ». *J Nutr* 143 (4): 512-18.
- Parker, E. D., S. Liu, L. Van Horn, L. F. Tinker, J. M. Shikany, C. B. Eaton, et K. L. Margolis. 2013. « The Association of Whole Grain Consumption with Incident Type 2 Diabetes: The Women's Health Initiative Observational Study ». *Ann Epidemiol* 23 (6): 321-27.
- Park, S.-Y., S. P. Murphy, L. R. Wilkens, D. O. Stram, B. E. Henderson, et L. N. Kolonel. 2007. « Calcium, Vitamin D, and Dairy Product Intake and Prostate Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study ». *American Journal of Epidemiology* 166 (11): 1259-69.
- Park, Y., P. N. Mitrou, V. Kipnis, A. Hollenbeck, A. Schatzkin, et M. F. Leitzmann. 2007. « Calcium, Dairy Foods, and Risk of Incident and Fatal Prostate Cancer: The NIH-AARP Diet and Health Study ». *American Journal of Epidemiology* 166 (11): 1270-79.
- Parr, C. L., A. Hjartaker, E. Lund, et M. B. Veierod. 2013. « Meat Intake, Cooking Methods and Risk of Proximal Colon, Distal Colon and Rectal Cancer: The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Cohort Study ». *Int J Cancer* 133 (5): 1153-63.
- Patel, P. S., N. G. Abraham, A. Kuijsten, M. B. Schulze, G. van Woudenberg, E. Ardanaz, P. Amiano, et al. 2012. « The Prospective Association between Total and Type of Fish Intake and Type 2 Diabetes in 8 European Countries: EPIC-InterAct Study. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 95 (6): 1445-53.
- Patterson, E., S. C. Larsson, A. Wolk, et A. Akesson. 2013. « Association between Dairy Food Consumption and Risk of Myocardial Infarction in Women Differs by Type of Dairy Food ». *The Journal of Nutrition* 143 (1): 74-79.
- Pathy N.B., P. Peeters, C. van Gils, J. Beulens, Y. van der Graaf, B. Bueno-de-Mesquita, A. Bulgiba et C. S. P. M. Uiterwaal. 2010. « Coffee and tea intake and risk of breast cancer ». *Breast Cancer Res Treat* 121 : 461-467.
- Peterson, S., J. M. Yuan, W. P. Koh, C. L. Sun, R. Wang, R. J. Turesky, et M. C. Yu. 2012. « Coffee intake and risk of colorectal cancer among Chinese in Singapore: the Singapore Chinese Health Study ». *Nutr Cancer* 62 (1): 21-29.
- Pham, N. M., T. Mizoue, K. Tanaka, I. Tsuji, A. Tamakoshi, K. Matsuo, K. Wakai, et al. 2013. « Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population ». *Jpn J Clin Oncol* 43 (9): 935-41.
- Pol, K., R. Christensen, E. M. Bartels, A. Raben, I. Tetens, et M. Kristensen. 2013. « Whole Grain and Body Weight Changes in Apparently Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies ». *Am J Clin Nutr* 98 (4): 872-84.
- Prentice, R. L., B. Caan, R. T. Chlebowski, R. Patterson, L. H. Kuller, J. K. Ockene, K. L. Margolis, et al. 2006. « Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial ». *JAMA* 295 (6): 629-42.
- Punnen, S., J. Hardin, I. Cheng, E. A. Klein, et J. S. Witte. 2011. « Impact of Meat Consumption, Preparation, and Mutagens on Aggressive Prostate Cancer ». *PLoS One* 6 (11): e27711.

- Rabstein, S., T. Bruning, V. Harth, H. P. Fischer, S. Haas, T. Weiss, A. Spickenheuer, et al. 2010. « N-Acetyltransferase 2, Exposure to Aromatic and Heterocyclic Amines, and Receptor-Defined Breast Cancer ». *Eur J Cancer Prev* 19 (2): 100-109.
- Radzeviciene, L., et R. Ostrauskas. 2012. « Egg Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. » *Public Health Nutrition* 15 (8): 1437-41.
- Reedy, J., E. Wirfalt, A. Flood, P. N. Mitrou, S. M. Krebs-Smith, V. Kipnis, D. Midthune, et al. 2010. « Comparing 3 Dietary Pattern Methods--Cluster Analysis, Factor Analysis, and Index Analysis--With Colorectal Cancer Risk: The NIH-AARP Diet and Health Study. » *American Journal of Epidemiology* 171 (4): 479-87.
- Richman, E. L., S. A. Kenfield, M. J. Stampfer, E. L. Giovannucci, et J. M. Chan. 2011. « Egg, Red Meat, and Poultry Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Prostate-Specific Antigen-Era: Incidence and Survival ». *Cancer Prev Res (Phila)* 4 (12): 2110-21.
- Ritchie, K., I. Carriere, C. W. Ritchie, C. Berr, S. Artero, et M. L. Ancelin. 2010. « Designing Prevention Programmes to Reduce Incidence of Dementia: Prospective Cohort Study of Modifiable Risk Factors ». *BMJ* 341: c3885.
- Roberts, R. O., Y. E. Geda, J. R. Cerhan, D. S. Knopman, R. H. Cha, T. J. Christianson, V. S. Pankratz, et al. 2010. « Vegetables, Unsaturated Fats, Moderate Alcohol Intake, and Mild Cognitive Impairment ». *Dement Geriatr Cogn Disord* 29 (5): 413-23.
- Rohrmann, S., J. Linseisen, A. Vrieling, P. Boffetta, R. Z. Stolzenberg-Solomon, A. B. Lowenfels, M. K. Jensen, et al. 2009. « Ethanol Intake and the Risk of Pancreatic Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ». *Cancer Causes & Control: CCC* 20 (5): 785-94.
- Romaguera, D., T. Norat, A. C. Vergnaud, T. Mouw, A. M. May, A. Agudo, G. Buckland, et al. 2010. « Mediterranean Dietary Patterns and Prospective Weight Change in Participants of the EPIC-PANACEA Project ». *Am J Clin Nutr* 92 (4): 912-21.
- Romaguera, D., M. Guevara, T. Norat, C. Langenberg, N. G. Forouhi, S. Sharp, N. Slimani, et al. 2011. « Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: The InterAct Project. » *Diabetes Care* 34 (9): 1913-18.
- Ronco, A. L., E. De Stefani, H. Deneo-Pellegrini, P. Boffetta, D. Aune, C. Silva, G. Lando, M. E. Luaces, G. Acosta, et M. Mendilaharsu. 2010. « Dietary Patterns and Risk of Ductal Carcinoma of the Breast: A Factor Analysis in Uruguay ». *Asian Pac J Cancer Prev* 11 (5): 1187-93.
- Ronksley, P. E., S. E. Brien, B. J. Turner, K. J. Mukamal, et W. A. Ghali. 2011. « Association of Alcohol Consumption with Selected Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 342: d671.
- Ruder, E. H., A. C. M. Thiébaud, F. E. Boyle, N. Potischman, A. F. Subar, Y. Park, B. I. Atipo-Ibara, A. R. Hollenbeck, et A. J. Cross. 2011. « Adolescent and Mid-Life Diet: Risk of Colorectal Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (6): 1607-19.
- Sacks F.M.1, Obarzanek E., Windhauser M.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., McCullough M., et al., 1995. « Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure ». *Ann Epidemiol.* 5: 108-18.
- Sahni, S., K. L. Tucker, D. P. Kiel, L. Quach, V. A. Casey, et M. T. Hannan. 2013. « Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study ». *Archives of osteoporosis* 8 (1-2): e119.

- Saintot, M., C. Astre, H. Pujol, et M. Gerber. 1996. « Tumor Progression and Oxidant-Antioxidant Status ». *Carcinogenesis* 17 (6): 1267-71.
- Saintot, M., C. Malaveille, A. Hautefeuille, et M. Gerber. 2004. « Interaction between Genetic Polymorphism of Cytochrome P450-1B1 and Environmental Pollutants in Breast Cancer Risk ». *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 13 (1): 83-86.
- Salehi-Abargouei, A., Z. Maghsoudi, F. Shirani, et L. Azadbakht. 2013. « Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Style Diet on Fatal or Nonfatal Cardiovascular Diseases--Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis on Observational Prospective Studies ». *Nutrition* 29 (4): 611-18.
- Samieri, C.; Grodstein, F.; Rosner, B. A.; Kang, J. H.; Cook, N. R.; Manson, J. E.; Buring, J. E.; Willett, W. C.; Okereke, O. I. 2013. « Mediterranean Diet and Cognitive Function in Older Age ». *Epidemiology* 24 (4): 490-99.
- Sanchez-Zamorano, L. M., L. Flores-Luna, A. Angeles-Llerenas, I. Romieu, E. Lazcano-Ponce, H. Miranda-Hernandez, F. Mainero-Ratchelous, et G. Torres-Mejia. 2011. « Healthy Lifestyle on the Risk of Breast Cancer ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (5): 912-22.
- Sanjoaquin, M. A., N. Allen, E. Couto, A. W. Roddam, et T. J. Key. 2005. « Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach ». *Int J Cancer* 113 (5): 825-28.
- Santos, C., J. Costa, J. Santos, A. Vaz-Carneiro, et N. Lunet. 2010. « Caffeine Intake and Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis ». *J Alzheimers Dis* 20 Suppl 1: 187-204.
- Santos, C., N. Lunet, A. Azevedo, A. de Mendonca, K. Ritchie, et H. Barros. 2010. « Caffeine Intake Is Associated with a Lower Risk of Cognitive Decline: A Cohort Study from Portugal ». *J Alzheimers Dis* 20 Suppl 1: 175-85.
- Sartorelli, D. S., G. Fagherazzi, B. Balkau, M. S. Touillaud, M.-C. Boutron-Ruault, B. de Lauzon-Guillain, et F. Clavel-Chapelon. 2010. « Differential Effects of Coffee on the Risk of Type 2 Diabetes according to Meal Consumption in a French Cohort of Women: The E3N/EPIC Cohort Study. ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 91 (4): 1002-12.
- Sasazuki, S., M. Inoue, M. Iwasaki, N. Sawada, T. Shimazu, T. Yamaji, R. Takachi, S. Tsugane, et Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 2011. « Intake of N-3 and N-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Development of Colorectal Cancer by Subsite: Japan Public Health Center-Based Prospective Study ». *International Journal of Cancer* 129 (7): 1718-29.
- Schmoll, H. J., E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, B. Nordlinger, et al. 2012. « ESMO Consensus Guidelines for Management of Patients with Colon and Rectal Cancer. a Personalized Approach to Clinical Decision Making ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23 (10): 2479-2516.
- Schoenaker, D. A. J. M., A. J. Dobson, S. S. Soedamah-Muthu, et G. D. Mishra. 2013. « Factor Analysis Is More Appropriate to Identify Overall Dietary Patterns Associated with Diabetes When Compared with Treelet Transform Analysis. ». *The Journal of Nutrition* 143 (3): 392-98.
- Schulze, M. B., J. E. Manson, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2003. « Processed Meat Intake and Incidence of Type 2 Diabetes in Younger and Middle-Aged Women ». *Diabetologia* 46 (11): 1465-73.
- Seitz, H. K., et F. Stickel. 2007. « Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis ». *Nat Rev Cancer* 7 (8): 599-612.

- Shafique, K., P. McLoone, K. Qureshi, H. Leung, C. Hart, et D. S. Morrison. 2012. « Tea Consumption and the Risk of Overall and Grade Specific Prostate Cancer: A Large Prospective Cohort Study of Scottish Men ». *Nutrition and Cancer* 64 (6): 790-97.
- Sharma, S., X. Cao, L. R. Wilkens, J. Yamamoto, A. Lum-Jones, B. E. Henderson, L. N. Kolonel, et L. Le Marchand. 2010. « Well-Done Meat Consumption, NAT1 and NAT2 Acetylator Genotypes and Prostate Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 (7): 1866-70.
- Shatenstein, B., G. Ferland, S. Belleville, K. Gray-Donald, M. J. Kergoat, J. Morais, P. Gaudreau, H. Payette, et C. Greenwood. 2012. « Diet Quality and Cognition among Older Adults from the NuAge Study ». *Experimental Gerontology* 47 (5): 353-60.
- Shen, L., L-G. Song, H. Ma, C.-N. Jin, J.-A. Wang, et M.-X. Xiang. 2012. « Tea Consumption and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. » *Journal of Zhejiang University. Science. B* 13 (8): 652-62.
- Shen, X.-J., J.-D. Zhou, J.-Y. Dong, W.-Q. Ding, et J.-C. Wu. 2012. « Dietary Intake of N-3 Fatty Acids and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Data from 489 000 Individuals. » *The British Journal of Nutrition* 108 (9): 1550-56.
- Shin, J. Y., P. Xun, Y. Nakamura, et K. He. 2013. « Egg Consumption in Relation to Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Am J Clin Nutr* 98 (1): 146-59.
- Simons, C. C. J. M., L. J. Leurs, M. P. Weijenberg, L. J. Schouten, R. A. Adler, et P. A. van den Brandt. 2010. « Fluid Intake and Colorectal Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study. » *Nutrition and Cancer* 62 (3): 307-21.
- Sinha, R., N. Rothman, E. D. Brown, S. D. Mark, R. N. Hoover, N. E. Caporaso, O. A. Levander, M. G. Knize, N. P. Lang, et F. F. Kadlubar. 1994. « Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome P4501A2 activity in humans ». *Cancer Res* 54 (23): 6154-59.
- Sinha, R., Y. Park, B. I. Graubard, M. F. Leitzmann, A. Hollenbeck, A. Schatzkin, et A. J. Cross. 2009. « Meat and Meat-Related Compounds and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States ». *Am J Epidemiol* 170 (9): 1165-77.
- Sinha, R., A. J. Cross, C. R. Daniel, B. I. Graubard, J. W. Wu, A. R. Hollenbeck, M. J. Gunter, Y. Park, et N. D. Freedman. 2012. « Caffeinated and Decaffeinated Coffee and Tea Intakes and Risk of Colorectal Cancer in a Large Prospective Study. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 96 (2): 374-81.
- Slavin, J. L. 2000. « Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk ». *J Am Coll Nutr* 19 (3 Suppl): 300-07.
- Sluijs, I., N. G. Forouhi, J. W. J. Beulens, Y. T. van der Schouw, C. Agnoli, L. Arriola, B. Balkau, et al. 2012. « The Amount and Type of Dairy Product Intake and Incident Type 2 Diabetes: Results from the EPIC-InterAct Study. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 96 (2): 382-90.
- Smit L. A., Mozaffarian D. et Willett W. C. 2009. « Review on fat and fatty acids requirements and criteria for developing dietary guidelines. » *Annals of Nutrition and Metabolism* 55: 44-55.
- Soedamah-Muthu, S. S., E. L. Ding, W. K. Al-Delaimy, F. B. Dickerson, M. F. Engberink, W. C. Willett, et J. M. Geleijnse. 2011. « Milk and Dairy Consumption and Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 93 (1): 158-71.
- Sofi, F., C. Macchi, R. Abbate, G.-F. Gensini, et A. Casini. 2013. « Mediterranean Diet and

- Health ». *BioFactors (Oxford, England)* 39 (4): 335-42.
- Song, Y., J. E. Manson, J. E. Buring, et S. Liu. 2004. « A Prospective Study of Red Meat Consumption and Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Women: The Women's Health Study ». *Diabetes Care* 27 (9): 2108-15.
- Song, Y., J. E. Chavarro, Y. Cao, W. Qiu, L. Mucci, H. D. Sesso, M. J. Stampfer, *et al.* 2013. « Whole Milk Intake Is Associated with Prostate Cancer-Specific Mortality among U.S. Male Physicians ». *J Nutr* 143 (2): 189-96.
- Soriguer, F., N. Colomo, G. Oliveira, E. Garcia-Fuentes, I. Esteva, M. S. Ruiz de Adana, S. Morcillo, N. Porrás, S. Valdes, et G. Rojo-Martinez. 2013. « White Rice Consumption and Risk of Type 2 Diabetes ». *Clin Nutr* 32 (3): 481-84.
- Spencer, E. A., T. J. Key, P. N. Appleby, C. C. Dahm, R. H. Keogh, I. S. Fentiman, T. Akbaraly, *et al.* 2010. « Meat, Poultry and Fish and Risk of Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Data from the UK Dietary Cohort Consortium. » *Cancer Causes & Control: CCC* 21 (9): 1417-25.
- Steinbrecher, A., E. Erber, A. Grandinetti, L. N. Kolonel, et G. Maskarinec. 2011. « Meat Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: The Multiethnic Cohort. » *Public Health Nutrition* 14 (4): 568-74.
- Steinmetz, K. A., et J. D. Potter. 1991. « Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms ». *Cancer Causes Control* 2 (6): 427-42.
- Stott-Miller, M., M. L. Neuhouser, et J. L. Stanford. 2013. « Consumption of Deep-Fried Foods and Risk of Prostate Cancer ». *Prostate* 73 (9): 960-69.
- Sun, Q., D. Spiegelman, R. M. van Dam, M. D. Holmes, V. S. Malik, W. C. Willett, et F. B. Hu. 2010. « White Rice, Brown Rice, and Risk of Type 2 Diabetes in US Men and Women. » *Archives of Internal Medicine* 170 (11): 961-69.
- Sutcliffe, S., E. Giovannucci, M. F. Leitzmann, E. B. Rimm, M. J. Stampfer, W. C. Willett, et E. A. Platz. 2007. « A Prospective Cohort Study of Red Wine Consumption and Risk of Prostate Cancer ». *International Journal of Cancer* 120 (7): 1529-35.
- Suzuki, R., M. Iwasaki, A. Hara, M. Inoue, S. Sasazuki, N. Sawada, T. Yamaji, T. Shimazu, et S. Tsugane. 2013. « Fruit and Vegetable Intake and Breast Cancer Risk Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study ». *Cancer Causes Control* 24 (12): 2117-28.
- Szymanski, K. M., D. C. Wheeler, et L. A. Mucci. 2010. « Fish Consumption and Prostate Cancer Risk: A Review and Meta-Analysis ». *Am J Clin Nutr* 92 (5): 1223-33.
- Takachi, R., Y. Tsubono, K. Baba, M. Inoue, S. Sasazuki, M. Iwasaki, Sh. Tsugane, et Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 2011. « Red Meat Intake May Increase the Risk of Colon Cancer in Japanese, a Population with Relatively Low Red Meat Consumption. » *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 20 (4): 603-12.
- Takachi, R., M. Inoue, N. Sawada, M. Iwasaki, S. Sasazuki, J. Ishihara, Y. Tsubono, et S. Tsugane. 2010. « Fruits and Vegetables in Relation to Prostate Cancer in Japanese Men: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study ». *Nutr Cancer* 62 (1): 30-39.
- Tangney, C. C., M. J. Kwasny, H. Li, R. S. Wilson, D. A. Evans, et M. C. Morris. 2011. « Adherence to a Mediterranean-Type Dietary Pattern and Cognitive Decline in a Community Population ». *Am J Clin Nutr* 93 (3): 601-7.
- Te Morenga, L., S. Mallard, et J. Mann. 2013. « Dietary Sugars and Body Weight: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials and Cohort Studies ». *Bmj* 346: e7492.

- Theodoratou, E., S. M. Farrington, A. Tenesa, G. McNeill, R. Cetnarskyj, E. Korakakis, F. V. Din, M. E. Porteous, M. G. Dunlop, et H. Campbell. 2014. « Associations between dietary and lifestyle risk factors and colorectal cancer in the Scottish population ». *Eur J Cancer Prev* (juin) 23 (1): 8-14.
- Threapleton, D. E., D. C. Greenwood, C. E. Evans, C. L. Cleghorn, C. Nykjaer, C. Woodhead, J. E. Cade, C. P. Gale, et V. J. Burley. 2013. « Dietary Fiber Intake and Risk of First Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Stroke* 44 (5): 1360-68.
- Tong, X., J.-Y. Dong, Z.-W. Wu, W. Li, et L.-Q. Qin. 2011. « Dairy Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cohort Studies. » *European Journal of Clinical Nutrition* 65 (9): 1027-31.
- Tonstad, S., T. Butler, R. Yan, et G. E. Fraser. 2009. « Type of Vegetarian Diet, Body Weight, and Prevalence of Type 2 Diabetes ». *Diabetes Care* 32 (5): 791-96.
- Torfadottir, J. E., L. Steingrimsdottir, L. Mucci, T. Aspelund, J. L. Kasperzyk, O. Olafsson, K. Fall, et al. 2012. « Milk Intake in Early Life and Risk of Advanced Prostate Cancer ». *Am J Epidemiol* 175 (2): 144-53.
- Torfadottir, J. E., U. A. Valdimarsdottir, L. A. Mucci, J. L. Kasperzyk, K. Fall, L. Tryggvadottir, T. Aspelund, et al. 2013. « Consumption of Fish Products across the Lifespan and Prostate Cancer Risk ». *PLoS One* 8 (4): e59799.
- Trichopoulou A., Kouris-Blazos A., Wahlqvist M.L., Gnardellis C., Lagiou P., Polychronopoulos E., et al., 1995. « Diet and overall survival in elderly people ». *Br Med J* 311: 1457-60.
- Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C., Trichopoulos D. 2003. « Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population ». *N Engl J Med* 348: 2599-608.
- Trichopoulou A., Orfanos P., Norat T., Bueno-de-Mesquita B., Ocke M.C., Peeters P.H., et al. 2005 « Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study ». *Br Med J* 330: 991.
- Trichopoulou, A., C. Bamia, et D. Trichopoulos. 2005. « Mediterranean Diet and Survival among Patients with Coronary Heart Disease in Greece ». *Archives of Internal Medicine* 165 (8): 929-35.
- Trichopoulou, A., C. Bamia, P. Lagiou, et D. Trichopoulos. 2010. « Conformity to Traditional Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Cohort ». *Am J Clin Nutr* 92 (3): 620-25.
- Tseng, M., R. A. Breslow, R. F. DeVellis, et R. G. Ziegler. 2004. « Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk in the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiological Follow-up Study Cohort ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 13 (1): 71-77.
- Tsvigoulis, G., S. Judd, A. J. Letter, A. V. Alexandrov, G. Howard, F. Nahab, F. W. Unverzagt, et al. 2013. « Adherence to a Mediterranean Diet and Risk of Incident Cognitive Impairment ». *Neurology* 80 (18): 1684-92.
- Tucker, L. A., J. M. Tucker, B. Bailey, et J. D. Lecheminant. 2014. « Meat Intake Increases Risk of Weight Gain in Women: A Prospective Cohort Investigation ». *Am J Health Promot*, 43 (1): 43-52.
- van Woudenberg, G., A. Kuijsten, B. Tigcheler, E. J. G. Sijbrands, F. J. A. van Rooij, A. Hofman, J. C. M. Witteman, et E. J. M. Feskens. 2012. « Meat Consumption and Its Association with C-Reactive Protein and Incident Type 2 Diabetes: The Rotterdam Study. » *Diabetes Care* 35 (7): 1499-1505.
- van Woudenberg, G., A. J. van Ballegooijen, A. Kuijsten, E. J. G. Sijbrands, F. J. A. van Rooij, J.

- M. Geleijnse, A. Hofman, J. C. M. Witteman, et E. J. M. Feskens. 2009. « Eating Fish and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based, Prospective Follow-up Study ». *Diabetes Care* 32 (11): 2021-26.
- Vergnaud, A. C., S. Peneau, S. Chat-Yung, E. Kesse, S. Czernichow, P. Galan, S. Hercberg, et S. Bertrais. 2008. « Dairy Consumption and 6-Y Changes in Body Weight and Waist Circumference in Middle-Aged French Adults ». *Am J Clin Nutr* 88 (5): 1248-55.
- Vergnaud, A. C., T. Norat, D. Romaguera, T. Mouw, A. M. May, N. Travier, J. Luan, et al. 2010. « Meat Consumption and Prospective Weight Change in Participants of the EPIC-PANACEA Study ». *Am J Clin Nutr* 92 (2): 398-407.
- Vergnaud, A. C., T. Norat, D. Romaguera, T. Mouw, A. M. May, I. Romieu, H. Freisling, et al. 2012. « Fruit and Vegetable Consumption and Prospective Weight Change in Participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating Out of Home, and Obesity Study ». *Am J Clin Nutr* 95 (1): 184-93.
- Vernay, M., B. Salanave, C. de Peretti, C. Druet, A. Malon, V. Deschamps, S. Hercberg, et K. Castetbon. 2013. « Metabolic Syndrome and Socioeconomic Status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007) ». *International Journal of Public Health* 58 (6): 855-64.
- Virtanen, J. K., D. Mozaffarian, J. A. Cauley, K. J. Mukamal, J. Robbins, et D. S. Siscovick. 2010. « Fish Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Hip Fracture among Older Adults: The Cardiovascular Health Study. » *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (9): 1972-79.
- Wada, K., K. Nakamura, Y. Tamai, M. Tsuji, T. Kawachi, A. Hori, N. Takeyama, et al. 2013. « Soy Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk in Japan: From the Takayama Study ». *Int J Cancer* 133 (4): 952-60.
- Wallin, A., D. Di Giuseppe, N. Orsini, P. S. Patel, N. G. Forouhi, et A. Wolk. 2012. « Fish Consumption, Dietary Long-Chain N-3 Fatty Acids, and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. » *Diabetes Care* 35 (4): 918-29.
- Wang, H., L. M. Troy, G. T. Rogers, C. S. Fox, N. M. McKeown, J. B. Meigs, et P. F. Jacques. 2014. « Longitudinal Association between Dairy Consumption and Changes of Body Weight and Waist Circumference: The Framingham Heart Study ». *Int J Obes (Lond)* 38 (2): 299-305.
- Wang, L., I. M. Lee, J. E. Manson, J. E. Buring, et H. D. Sesso. 2010. « Alcohol Consumption, Weight Gain, and Risk of Becoming Overweight in Middle-Aged and Older Women ». *Arch Intern Med* 170 (5): 453-61.
- Wannamethee, S. G., et A. G. Shaper. 2003. « Alcohol, Body Weight, and Weight Gain in Middle-Aged Men ». *Am J Clin Nutr* 77 (5): 1312-17.
- Wannamethee, S. G., A. E. Field, G. A. Colditz, et E. B. Rimm. 2004. « Alcohol Intake and 8-Year Weight Gain in Women: A Prospective Study ». *Obes Res* 12 (9): 1386-96.
- Ward, H. A., G. G. C. Kuhnle, A. A. Mulligan, M. A. H. Lentjes, R. N. Luben, et K.-T. Khaw. 2010. « Breast, Colorectal, and Prostate Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk in Relation to Phytoestrogen Intake Derived from an Improved Database. » *The American Journal of Clinical Nutrition* 91 (2): 440-48.
- Ward, M. H., A. J. Cross, H. Divan, M. Kulldorff, S. Nowell-Kadlubar, F. F. Kadlubar, et R. Sinha. 2007. « Processed meat intake, CYP2A6 activity and risk of colorectal adenoma ». *Carcinogenesis* 28 (6): 1210-16.

- Warner, M., B. Eskenazi, P. Mocarelli, P. M. Gerthoux, S. Samuels, L. Needham, D. Patterson, et P. Brambilla. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 625-28.
- Watters, J. L., Y. Park, A. Hollenbeck, A. Schatzkin, et D. Albanes. 2010. « Alcoholic Beverages and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study ». *Am J Epidemiol* 172 (7): 773-80.
- Webb, A. L., et M. L. McCullough. 2005. « Dietary lignans: potential role in cancer prevention ». *Nutr Cancer* 51 (2): 117-31.
- Wilson, K. M., J. L. Kasperzyk, J. R. Rider, S. Kenfield, R. M. van Dam, M. J. Stampfer, E. Giovannucci, et L. A. Mucci. 2011. « Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk and Progression in the Health Professionals Follow-up Study ». *J Natl Cancer Inst* 103 (11): 876-84.
- World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer. 2007. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Amer Inst for Cancer Research. 517 p.
- World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer. 2011. *Continuous Update Project Report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. Colorectal cancer 2011 report*. Amer Inst for Cancer Research. 40 p.
- World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer. 2014. *Continuous Update Project Report. Food, nutrition, physical activity, and prostate cancer. 2014 report*. Amer Inst for Cancer Research. 35 p.
- World Cancer Research, Fund, et Research American Institute for Cancer. 2016. *Continuous Update Project Report. Diet, nutrition, physical activity, and stomach cancer..* Amer Inst for Cancer Research. 61 p.
- Wright, J. L., M. L. Neuhouser, D. W. Lin, E. M. Kwon, Z. Feng, E. A. Ostrander, et J. L. Stanford. 2011. « AMACR Polymorphisms, Dietary Intake of Red Meat and Dairy and Prostate Cancer Risk ». *Prostate* 71 (5): 498-506.
- Wright, M. E., P. Bowen, J. Virtamo, D. Albanes, et P. H. Gann. 2012. « Estimated Phytanic Acid Intake and Prostate Cancer Risk: A Prospective Cohort Study ». *Int J Cancer* 131 (6): 1396-1406.
- Wu, J. H. Y., R. Micha, F. Imamura, A. Pan, M. L. Biggs, O. Ajaz, L. Djousse, F. B. Dickerson, et D. Mozaffarian. 2012. « Omega-3 Fatty Acids and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *The British Journal of Nutrition* 107 Suppl 2 (juin): 214-27.
- Wu, J. N., S. C. Ho, C. Zhou, W. H. Ling, W. Q. Chen, C. L. Wang, et Y. M. Chen. 2009. « Coffee Consumption and Risk of Coronary Heart Diseases: A Meta-Analysis of 21 Prospective Cohort Studies ». *International Journal of Cardiology* 137 (3): 216-25.
- Wu, K., F. B. Hu, W. C. Willett, et E. Giovannucci. 2006. « Dietary Patterns and Risk of Prostate Cancer in U.S. Men ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15 (1): 167-71.
- Wu, K., R. Sinha, M. D. Holmes, E. Giovannucci, W. Willett, et E. Cho. 2010. « Meat Mutagens and Breast Cancer in Postmenopausal Women--a Cohort Analysis ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 (5): 1301-10.
- Wu, Q., Y. Yang, E. Vogtman, J. Wang, L. H. Han, H. L. Li, et Y. B. Xiang. 2013. « Cruciferous Vegetables Intake and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies ». *Ann Oncol* 24 (4): 1079-87.
- Wu, S., B. Feng, K. Li, X. Zhu, S. Liang, X. Liu, S. Han, et al. 2012. « Fish Consumption and

- Colorectal Cancer Risk in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *The American Journal of Medicine* 125 (6): 551-59.
- Xun, P., et K. He. 2012. « Fish Consumption and Incidence of Diabetes: Meta-Analysis of Data from 438,000 Individuals in 12 Independent Prospective Cohorts with an Average 11-Year Follow-Up. » *Diabetes Care* 35 (4): 930-38.
- Yang, G., W. Zheng, Y.-B. Xiang, J. Gao, H.-L. Li, X. Zhang, Y.-T. Gao, et X.-O. Shu. 2011. « Green Tea Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Report from the Shanghai Men's Health Study. » *Carcinogenesis* 32 (11): 1684-88.
- Yang, Y., J. Kim, A. Yu, B. Choi, J. Nam, M. Kim, et D. Oh. 2013. « Diet quality scores and cognitive function in older adults. » *Annals of Nutrition and Metabolism* 63: 589-90.
- Ye, E. Q., S. A. Chacko, E. L. Chou, M. Kugizaki, et S. Liu. 2012. « Greater Whole-Grain Intake Is Associated with Lower Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and Weight Gain. » *The Journal of Nutrition* 142 (7): 1304-13.
- Ye, X., T. Scott, X. Gao, J. E. Maras, P. J. Bakun, et K. L. Tucker. 2013. « Mediterranean Diet, Healthy Eating Index 2005, and Cognitive Function in Middle-Aged and Older Puerto Rican Adults ». *J Acad Nutr Diet* 113 (2): 276-81.
- Yin, J., T. Winzenberg, S. Quinn, G. Giles, et G. Jones. 2011. « Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study ». *European Journal of Clinical Nutrition* 65 (4): 526-32.
- Yun, S. H., K. Kim, S. J. Nam, G. Kong, et M. K. Kim. 2010. « The Association of Carbohydrate Intake, Glycemic Load, Glycemic Index, and Selected Rice Foods with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in South Korea ». *Asia Pac J Clin Nutr* 19 (3): 383-92.
- Zamora-Ros, R., P. Ferrari, C. A. Gonzalez, A. Tjonneland, A. Olsen, L. Bredsdorff, K. Overvad, et al. 2013. « Dietary Flavonoid and Lignan Intake and Breast Cancer Risk according to Menopause and Hormone Receptor Status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study ». *Breast Cancer Res Treat* 139 (1): 163-76.
- Zhang, C., S. C. Ho, F. Lin, S. Cheng, J. Fu, et Y. Chen. 2010. « Soy Product and Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk Defined by Hormone Receptor Status ». *Cancer Sci* 101 (2): 501-07.
- Zhang, C. X., S. C. Ho, J. H. Fu, S. Z. Cheng, Y. M. Chen, et F. Y. Lin. 2011. « Dairy Products, Calcium Intake, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China ». *Nutr Cancer* 63 (1): 12-20.
- Zhang, X., D. Albanes, W. L. Beeson, P. A. van den Brandt, J. E. Buring, A. Flood, J. L. Freudenheim, et al. 2010. « Risk of Colon Cancer and Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Soft Drink Intake: Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. » *Journal of the National Cancer Institute* 102 (11): 771-83.
- Zhang, Y., E. T. Lee, L. D. Cowan, R. R. Fabsitz, et B. V. Howard. 2011. « Coffee Consumption and the Incidence of Type 2 Diabetes in Men and Women with Normal Glucose Tolerance: The Strong Heart Study. » *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD* 21 (6): 418-23.
- Zheng, J., B. Yang, T. Huang, Y. Yu, J. Yang, et D. Li. 2011. « Green Tea and Black Tea Consumption and Prostate Cancer Risk: An Exploratory Meta-Analysis of Observational Studies ». *Nutrition and Cancer* 63 (5): 663-72.
- Zheng, J., T. Huang, Y. Yu, X. Hu, B. Yang, et D. Li. 2012. « Fish Consumption and CHD Mortality: An Updated Meta-Analysis of Seventeen Cohort Studies ». *Public Health Nutrition* 15 (4): 725-37.

- Zheng, J. S., X. J. Hu, Y. M. Zhao, J. Yang, et D. Li. 2013. « Intake of Fish and Marine N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Breast Cancer: Meta-Analysis of Data from 21 Independent Prospective Cohort Studies ». *Bmj* 346: f3706.
- Zheng, Z. J., A. R. Folsom, J. Ma, D. K. Arnett, P. G. McGovern, et J. H. Eckfeldt. 1999. « Plasma Fatty Acid Composition and 6-Year Incidence of Hypertension in Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study ». *American Journal of Epidemiology* 150 (5): 492-500.
- Zhou, Y., C. Tian, et C. Jia. 2012. « Association of Fish and N-3 Fatty Acid Intake with the Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Studies. » *The British Journal of Nutrition* 108 (3): 408-17.
- Zuccolo, L., S. J. Lewis, J. L. Donovan, F. C. Hamdy, D. E. Neal, et G.D. Smith. 2013. « Alcohol Consumption and PSA-Detected Prostate Cancer Risk--a Case-Control Nested in the ProtecT Study ». *Int J Cancer* 132 (9): 2176-85.
- zur Hausen, H. 2012. « Red Meat Consumption and Cancer: Reasons to Suspect Involvement of Bovine Infectious Factors in Colorectal Cancer. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 130 (11): 2475-83.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

Classe 6 NOT JP

2012-SA-0103

COURRIER ARRIVE

- 5 AVR. 2012

DIRECTION GENERALE



Paris, le 03 AVR. 2012

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
 Sous-direction Prévention des risques liés à
 l'environnement et à l'alimentation
 Bureau de l'alimentation et de la nutrition
 DGS/EA3 – N° 123

Mission PNNS PO – Secrétariat général

Personne chargée du dossier :
 Michel Chauillac / Landy Razanamahefa
 Tel : 01 40 56 41 24 / 89 43
michel.chauillac@sante.gouv.fr
landy.razanamahefa@sante.gouv.fr

Le directeur général de la santé

A

Monsieur le Directeur général de l'Anses
 27-31 avenue du Général Leclerc
 94701 Maisons-Alfort

Objet : *Actualisation des repères du PNNS***Eléments de contexte**

Dans le cadre du Programme national nutrition santé 2001 – 2005 (PNNS), suite à trois saisines, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a élaboré les bases scientifiques pour la formulation des repères nutritionnels du PNNS pour la population générale ainsi que pour les enfants et adolescents, pour les personnes de plus de 55 ans, pour les personnes âgées et pour les femmes pendant et après la grossesse. A partir des éléments fournis par l'AFSSA ont été édités les divers guides du PNNS : le guide pour tous, le guide pour les parents d'enfants, le guide pour les plus de 55 ans, le guide pour les aidants de personnes âgées ainsi que le guide pour les femmes avant et pendant la grossesse. Ces repères ont servi de base aux différents messages du PNNS émis par les pouvoirs publics.

Cadre général de la saisine

Le Programme national nutrition santé 2011-2015 formule divers principes. Ils mentionnent notamment « les repères nutritionnels du PNNS visent à promouvoir une alimentation et une activité physique favorables à un état nutritionnel et un état de santé optimaux. Aucun des messages du PNNS ne proscrie la consommation d'un quelconque aliment ou boisson mis sur le marché. Les repères nutritionnels conduisent, dans un objectif de santé, à promouvoir certaines catégories d'aliments et boissons, ainsi qu'à recommander la limitation d'autres catégories ».

L'ANSES travaille actuellement sur les bases scientifiques de la répartition énergétique entre les trois macronutriments (les Apports Nutritionnels Conseillés – ANC). Après les protéines en 2007 et les lipides en 2010, une expertise sur les glucides, en lien avec les recommandations sur les deux autres macronutriments, est prévue au programme de travail de l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition pour 2012. Ces ANC sont des repères pour les professionnels de la santé et de la nutrition et ont donc besoin d'être traduits en recommandations alimentaires pratiques pour la population.

C'est pour cette raison que l'action 11.1 du PNNS 2011-2015 prévoit « **l'actualisation des repères nutritionnels** » qui doivent correspondre à un objectif communication et d'appropriation par le grand public. Il est entendu que les repères sont destinés à la population générale ne souffrant pas de pathologies spécifiques.

Questions posées :

Il est demandé à l'ANSES

1) de proposer une nouvelle formulation des repères nutritionnels du PNNS, y compris ceux concernant l'activité physique sur la base :

- des nouveaux ANC
- des données de consommations INCA
- de la composition des aliments (Oqali, CIQUAL)
- des références internationales

2) de clarifier le positionnement de certains aliments au sein des catégories actuellement utilisées dans les repères nutritionnels en tenant compte de leur qualité nutritionnelle mais également de leur image communément admise par le consommateur :

- (1) les fruits frais, secs et oléagineux ;
- (2) les produits pouvant appartenir à deux catégories différentes : les légumes et les céréales y compris le cas du maïs doux.
- (3) les produits transformés.

3) de quantifier la notion de portion s'il est utile de la préciser dans la nouvelle formulation des repères nutritionnels.

Délai de réponse :

L'avis de l'ANSES est attendu pour la fin du premier semestre 2013. La Direction générale de la santé l'adressera pour commentaires aux acteurs économiques de l'alimentation. Puis le document sera transmis au Haut conseil de la santé publique pour une prise en compte du contexte global de santé publique. L'INPES s'attachera ensuite à la formulation des repères en vue de leur communication vers le grand public notamment dans le cadre de l'actualisation des guides nutrition et des messages sanitaires apposés sur les publicités alimentaires.

Copie : DGAL

DGCCRF

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)